



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월18일
(11) 등록번호 10-1288144
(24) 등록일자 2013년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7000918
(22) 출원일자(국제) 2006년06월13일
심사청구일자 2010년11월22일
(85) 번역문제출일자 2008년01월11일
(65) 공개번호 10-2008-0021137
(43) 공개일자 2008년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/312203
(87) 국제공개번호 WO 2006/135080
국제공개일자 2006년12월21일
(30) 우선권주장
JP-P-2005-00173898 2005년06월14일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
US05075310 A
JP소화02056484 A
전체 청구항 수 : 총 13 항

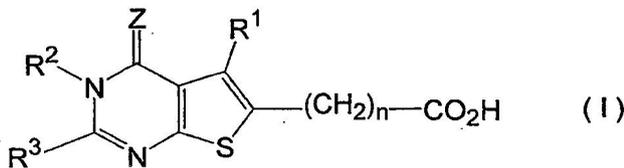
(73) 특허권자
아스카 세이야쿠 가부시카가이샤
일본 도쿄도 미나토구 시바우라 2초메 5방 1고
(72) 발명자
고탄다 고타로
일본 가나가와켄 가와사키시 다마쿠 스키
5-1-10-301
신보 아츠시
일본 사이타마켄 니이자시 노데라 4-3-19
(뒤틀면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 티에노피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은, 식 (I)



식 중, R¹ 은 수소 원자, 알킬기 등을 표시하고 ;

R² 는 수소 원자, 알킬기, 아미노기 등을 표시하고 ;

R³ 은 알킬기, 알케닐기, 알킬티오기 등 또는 Y-X- 의 기를 표시하거나, 또는,

R² 및 R³ 은 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있어도 되고 ;

X 는 직접 결합 또는 CH₂, CH(OH), S, O, NH 등의 연결기를 표시하고 ;

Y 는 치환 또는 미치환된 방향족 탄소고리형기, 방향족 복소고리형기, 시클로알킬기, 포화 복소고리형기 등을 표시하고 ;

Z 는 S 또는 O 를 표시하며 ;

n 은 0 또는 1 ~ 4 의 정수를 표시하는 것으로 나타내는, PDE9 저해 작용을 갖고, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 요로 결석, 알츠하이머병, 만성 폐색성 폐질환, 심근 경색, 혈전증, 당뇨병 등의 예방 또는 치료에 있어서 유용한 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염을 제공하는 것이다.

(72) 발명자

나카노 요우이치

일본 가나가와켄 가와사키시 나카하라쿠 시모코다
나카2-20-15-405

고바야시 히데오

일본 사이타마켄 사이타마시 미도리쿠 반바
2-33-11

오카다 마코토

일본 가나가와켄 가와사키시 나카하라쿠 시모코다
나카3-20-15-503

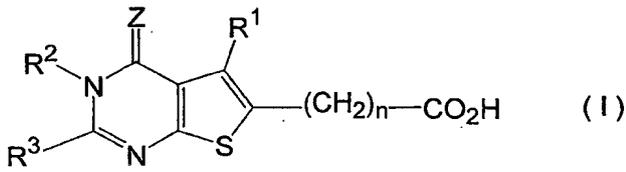
아사가라스 아키라

일본 도쿄도 마치다시 가나모리 1465-4

특허청구의 범위

청구항 1

식 (I)



식 중,

R¹ 은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 또는 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기를 표시하고,

R² 는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 페닐 C₁₋₆ 알킬기 또는 아미노기를 표시하고,

R³ 은 C₂₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, 카르바모일 C₁₋₆ 알킬기, 아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬아미노 C₁₋₆ 알킬기, 디-(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬티오기 또는 Y-X- 의 기를 표시하거나, 또는,

R² 및 R³ 은 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있어도 되고,

X 는 직접 결합 또는 CH₂, CH(OH), CH(C₆H₅), CO, CH₂CH₂, CH₂CO, COCH₂, S, O 또는 NH 를 표시하고,

Y 는 미치환의, 혹은 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬옥시기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬티오기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₁₋₄ 알킬렌디옥시기, 카르복실기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐기, 옥소기, 아미노기, 니트로기 및 페닐기에서 선택되는 1 ~ 3 개의 치환기에 의해 치환되어 있는, 탄소 원자수가 6 ~ 20 개인 방향족 탄소고리형기, N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 2 개 함유하고 또한 1 개의 고리가 5 또는 6 원자 고리인 단환식 방향족 복소고리형기, 4 ~ 7 원자의 시클로알킬기, 4 ~ 7 원자의 시클로알케닐기, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기 또는 5 또는 6 원자의 포화 고리형기와 축합고리를 형성하고 또한 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기를 표시하고,

Z 는 S 또는 O 를 표시하며,

n 은 0 또는 1 ~ 4 의 정수를 표시한다,

단, R¹ 이 메틸기이고, R² 가 수소 원자이고, R³ 이 벤질기이며,

Z 가 O 이며 또한 n 이 0 인 경우는 제외한다,

로 나타내는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R¹ 이 C₁₋₆ 알킬기를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R² 가 수소 원자를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R³ 이 Y-X- 의 기를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

X 가 CH₂, S, O 또는 NH 를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

Y 가 미치환의, 혹은 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬옥시기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬티오기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₁₋₄ 알킬렌디옥시기, 카르복실기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐기, 아미노기, 니트로기 및 페닐기에서 선택되는 1 ~ 3 개의 치환기에 의해 치환되어 있는, 탄소 원자수가 6 ~ 20 개인 방향족 탄소고리형기 또는 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 2 개 함유하고 또한 1 개의 고리가 5 또는 6 원자 고리인 단환식 방향족 복소고리형기를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

Z 가 O 를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

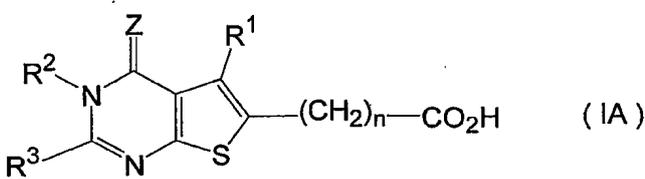
청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

n 이 0 를 표시하는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염.

청구항 9

식 (IA)



식 중,

R¹ 은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 또는 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기를 표시하고,

R² 는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 페닐 C₁₋₆ 알킬기 또는 아미노기를 표시하고,

R³ 은 C₂₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, 카르바모일 C₁₋₆ 알킬기, 아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬아미노 C₁₋₆ 알킬기, 디-(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬티오기 또는 Y-X- 의 기를 표시하거나, 또는,

R² 및 R³ 은 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있어도 되고,

X 는 직접 결합 또는 CH_2 , $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, CO , CH_2CH_2 , CH_2CO , COCH_2 , S, O 또는 NH 를 표시하고,

Y 는 미치환의, 혹은 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 할로알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 할로알킬옥시기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 할로알킬티오기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-4} 알킬렌디옥시기, 카르복실기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, 옥소기, 아미노기, 니트로기 및 페닐기에서 선택되는 1 ~ 3 개의 치환기에 의해 치환되어 있는, 탄소 원자수가 6 ~ 20 개인 방향족 탄소고리형기, N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 2 개 함유하고 또한 1 개의 고리가 5 또는 6 원자 고리인 단환식 방향족 복소고리형기, 4 ~ 7 원자의 시클로알킬기, 4 ~ 7 원자의 시클로알케닐기, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기 또는 5 또는 6 원자의 포화 고리형기와 축합고리를 형성하고 또한 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기를 표시하고,

Z 는 S 또는 O 를 표시하며,

n 은 0 또는 1 ~ 4 의 정수를 표시한다,

로 나타내는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염을 함유하여 이루어지는, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 신경 인성 방광, 간질성 방광염, 요로 결석, 전립선 비대증, 발기 장애, 인지 장애, 신경 장애, 알츠하이머병, 폐고혈압증, 만성 폐색성 폐질환, 허혈성 심질환, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 동맥 경화, 혈전증, 색전증, I 형 당뇨병 또는 II 형 당뇨병의 처치를 위해 사용되며, PDE9 를 저해하는 제약학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 기재된 식 (IA) 의 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염을 유효 성분으로서 함유하는, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 신경 인성 방광, 간질성 방광염, 요로 결석, 전립선 비대증, 발기 장애, 인지 장애, 신경 장애, 알츠하이머병, 폐고혈압증, 만성 폐색성 폐질환, 허혈성 심질환, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 동맥 경화, 혈전증, 색전증, I 형 당뇨병 또는 II 형 당뇨병의 처치를 위한 의약.

청구항 11

삭제

청구항 12

치료적으로 유효한 양의 제 9 항에 기재된 식 (IA) 의 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염 및 제약학적으로 허용될 수 있는 담체를 함유하여 이루어지는, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 신경 인성 방광, 간질성 방광염, 요로 결석, 전립선 비대증, 발기 장애, 인지 장애, 신경 장애, 알츠하이머병, 폐고혈압증, 만성 폐색성 폐질환, 허혈성 심질환, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 동맥 경화, 혈전증, 색전증, I 형 당뇨병 또는 II 형 당뇨병의 처치를 위한 제약학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산.

청구항 17

하기로부터 선택되는 화합물:

2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 2-벤질-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
 2-(3-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산, 및
 4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 포스포디에스테라아제 타입 9 (PDE9) 저해 작용을 가지며, 배뇨 장애 등의 치료제로서 유용한 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 배뇨 장애는 배출시에 충분한 뇨세(尿勢)로 배출할 수 없는 배출 장애와, 축뇨기에 뇨를 유지할 수 없는 축뇨 장애로 크게 나뉜다. 현재, 배출 장애의 치료에 있어서는 α_1 차단제가, 또, 축뇨 장애의 치료에 있어서는 항콜린제가 많이 사용되고 있다. 그러나, 이들 약제는 장기적인 치료 효과가 충분하지 않거나, 부작용에 의해 생활의 질(QOL)이 저하되거나 하는 등의 결점을 갖고 있기 때문에, 현재까지와는 상이한 새로운 작용기전, 예를 들어, 칼륨 채널 개구 작용이나 고리형 구아노신산-인산(cGMP) 분해 저해 작용 등에 기초하는 약제의 개발이 요구되고 있다.

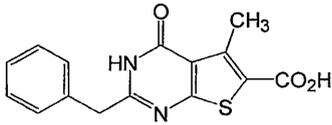
[0003] cGMP는 평활근 이완, 기억·학습 기능 조절, 망막의 광 반응, 세포 증식, 면역 반응 등의 다채로운 세포 사상에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있어, 세포내의 cGMP의 농도가 저하되면, 세포 기능의 장애가 발생한다. 세포 내에 있어서는, 일산화질소(NO)-cGMP계에 의한 cGMP의 합성 및 PDE계에 의한 cGMP의 분해가 각각 일정한 비율로 항상 진행되고 있어, 정상적인 세포에서는 양자의 밸런스가 유지되고 있지만, 여러가지 질환 상태에 있는 세포 내에서는, NO-cGMP계의 기능이 저하되어, 세포 내에 있어서의 cGMP의 합성이 저레벨에 있다. 그 한편, 세포 내에 있어서는, cGMP의 분해는 일정한 비율로 진행되고 있기 때문에, 질환 상태에 있는 세포 내의 cGMP의 농도는 낮은 상태에 있다. 따라서, 세포에 있어서의 cGMP의 분해를 저지하여, 세포 내 cGMP의 농도 저하를 시정함으로써, 질환을 치료 또는 예방할 수 있는 것이 기대된다.

[0004] PDE에는 수많은 타입이 존재하는데, cGMP를 특이적으로 분해하는 것은 타입 5(PDE5), 타입 6(PDE6) 및 타입 9(PDE9)이며, 그 중에서도, PDE9는 가장 낮은 Km 값을 나타내는 점에서(J. Biol. Chemistry, Vol.273, No.25, 15559-15564 (1998)), cGMP에 대한 친화성이 높고, cGMP의 분해에 유달리 크게 관여하고 있는 것으로 생각된다.

[0005] 지금까지, PDE9 저해 작용을 갖는 화합물로서 피라졸로피리미딘 유도체가 알려져 있고, 당해 유도체에 관한 특허 문헌으로서, 예를 들어, 인슐린 저항성 질환 등의 치료에 유용한 것을 개시한 PCT 국제공개공보 WO 03/037432 팜플렛, 순환기 장애 등의 치료에 유용한 것을 개시한 PCT 국제공개공보 WO 03/037899 팜플렛, 인지·학습·기억능의 개선에 유용한 것을 개시한 PCT 국제공개공보 WO 2004/018474 팜플렛 등을 들 수 있다.

[0006] 그러나, PDE9 저해 작용을 갖는 티에노피리미딘 유도체는 종래 전혀 알려져 있지 않고, 또, PDE9 저해 작용과 배뇨 장애의 치료 효과의 관련성에 대하여 논한 문헌도 존재하지 않는다.

[0007] 또한, Ambinter 사의 스크리닝 라이브러리에는, 하기 식



[0008]

[0009] 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체가 수재되어 있지만, 동사가 발행한 카탈로그, 팜플렛 등에는 이 화합물이 갖는 작용 등에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않다.

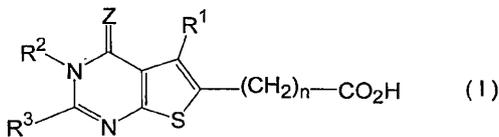
발명의 상세한 설명

[0010] 발명의 개시

[0011] 본 발명의 목적은 PDE9 저해 작용을 갖고, 배뇨 장애 등의 치료제로서 유용한 신규 티에노피리미딘 유도체를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명자들은 예의 연구한 결과, PDE9 의 저해가, 과활동 방광, 빈뇨·요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애 등의 배뇨 장애, 요로 결석 등의 요로에 관계되는 각종 질환의 치료에 유효한 것을 발견하였다. 그리고, 이 발견에 기초하여, PDE9 저해 작용을 갖고, 배뇨 장애 치료제로서 유용한 신규 티에노피리미딘 유도체를 창제하여, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0013] 이렇게 하여, 본 발명에 의하면, 식 (I)



[0014]

[0015] 식 중,

[0016] R¹ 은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기 또는 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기를 표시하고,

[0017] R² 는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 페닐 C₁₋₆ 알킬기 또는 아미노기를 표시하고,

[0018] R³ 은 C₂₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, 카르바모일 C₁₋₆ 알킬기, 아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬아미노 C₁₋₆ 알킬기, 디-(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알킬티오기 또는 Y-X- 의 기를 표시하거나, 또는,

[0019] R² 및 R³ 은 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있어도 되고,

[0020] X 는 직접 결합 또는 CH₂, CH(OH), CH(C₆H₅), CO, CH₂CH₂, CH₂CO, COCH₂, S, O 또는 NH 를 표시하고,

[0021] Y 는 경우에 따라 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬옥시기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬티오기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₁₋₄ 알킬렌디옥시기, 카르복실기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐기, 옥소기, 아미노기, 니트로기 및 페닐기에서 선택되는 1 ~ 3 개의 치환기에 의해 치환되어 있어도 되는, 방향족 탄소고리형기, 방향족 복소고리형기, 4 ~ 7 원자의 시클로알킬기, 4 ~ 7 원자의 시클로알케닐기, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기 또는 5 또는 6 원자의 포화 고리형기와 축합고리를 형성하고 또한 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기를 표시하고,

[0022] Z 는 S 또는 O 를 표시하며,

[0023] n 은 0 또는 1 ~ 4 의 정수를 표시한다,

[0024] 단, R¹ 이 메틸기이고, R² 가 수소 원자이고, R³ 이 벤질기이고, Z 가 O 이며 또한 n 이 0 인 경우는 제외하는

것으로 나타내는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염이 제공된다.

- [0025] 본 명세서에 있어서, 「C₁₋₆」, 「C₁₋₄」 및 「C₂₋₆」 과 같은 표기는, 이들이 부여된 기의 탄소 원자수가 당해 표기에 있어서의 숫자 범위 내에 있는 것을 의미한다.
- [0026] 그리고, 「C₁₋₆ 알킬기」는 직사슬형 또는 분기사슬형일 수 있고, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 n-부틸기가 바람직하다. 또, 「C₂₋₆ 알킬기」에는, 메틸기를 제외한 상기 C₁₋₆ 알킬기에 있어서 정의되는 기가 포함되고, 특히, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 n-부틸기가 바람직하다.
- [0027] 「C₂₋₆ 알케닐기」는 임의의 위치에 1 개 또는 복수의 이중 결합을 갖고 또한 직사슬형 또는 분기사슬형일 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1,3-부타디에닐, 2-메틸알릴, 1-펜테닐, 1-헥세닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 비닐, 알릴 및 이소프로페닐기가 바람직하다.
- [0028] 「C₁₋₆ 알콕시기」는 C₁₋₆ 알킬기에 의해 치환된 옥시 (O) 기로서, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 n-부톡시기가 바람직하다.
- [0029] 또, 「C₁₋₆ 알킬티오기」는 C₁₋₆ 알킬기에 의해 치환된 티오 (S) 기로서, 예를 들어, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, n-펜틸티오, n-헥실티오기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오 및 n-부틸티오기가 바람직하다.
- [0030] 「C₁₋₄ 알킬렌디옥시기」에는, 예를 들어, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 프로필렌디옥시, 테트라메틸렌디옥시기 등이 포함되고, 그 중에서도, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시기가 바람직하다.
- [0031] 「4 ~ 7 원자의 시클로알킬기」에는, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵탈기가 포함되고, 그 중에서, 시클로펜틸 및 시클로헥실기가 바람직하다.
- [0032] 「할로젠 원자」에는, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자가 포함되고, 특히, 불소, 염소 및 브롬 원자가 바람직하다.
- [0033] 「1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기」는, 동일 또는 상이한 1 ~ 6 개의 할로젠 원자에 의해 치환된 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알킬기를 의미하고, 예를 들어, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,2-디클로로에틸, 1-클로로-2-브로모에틸, 펜타플루오로에틸, 1-클로로-n-프로필, 2-브로모-2-메틸에틸, 3-클로로-n-펜틸, 2-브로모-3-클로로-n-헥실기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 동일 또는 상이한 1 ~ 5 개의 할로젠 원자에 의해 치환된 탄소 원자수가 1 또는 2 개인 알킬기가 바람직하다.
- [0034] 또, 「1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬옥시기」는, 상기 「1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기」에 의해 치환된 옥시 (O) 기이며, 또한 「1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬티오기」는, 상기 「1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기」에 의해 치환된 티오 (S) 기를 의미한다.
- [0035] 상기 식 (I) 의 R¹ 의 정의에 있어서의 「C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬기」는, 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알콕시기에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 의미하고, 예를 들어, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시-n-프로필, 메톡시-n-부틸, 메톡시-n-헥실, 에톡시메틸, 이소프로폭시메틸, 에톡시에틸, n-부톡시-n-프로필기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 및 에톡시에틸기가 바람직하다.
- [0036] 상기 식 (I) 의 R² 의 정의에 있어서의 「페닐 C₁₋₆ 알킬기」는, 페닐기에 의해 치환된 상기 정의에 따르는 C₁₋₆ 알킬기이며, 또, 「카르바모일 C₁₋₆ 알킬기」는 카르바모일기 (-CONH₂) 에 의해 치환된 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알

킬기를 의미하며, 또한 「아미노 C₁₋₆ 알킬기」는, 아미노기 (-NH₂) 에 의해 치환된 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알킬기를 의미한다.

[0037] 상기 식 (I) 의 R³ 의 정의에 있어서의 「C₁₋₆ 알킬아미노 C₁₋₆ 알킬기」는, 상기 아미노 C₁₋₆ 알킬기에 있어서의 아미노기가 추가로 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알킬기의 1 개에 의해 치환된 기이며, 또, 「디-(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₁₋₆ 알킬기」는 당해 아미노기가 추가로 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알킬기의 2 개에 의해 치환된 기를 의미한다. 여기서, 디-(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₁₋₆ 알킬기에 있어서의 아미노기로 치환된 2 개의 C₁₋₆ 알킬기는, 동일해도 되고 또는 서로 상이해도 된다.

[0038] R³ 의 정의에 있어서의 「C₁₋₆ 알킬티오기」는, 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알킬기에 의해 치환된 티오 (S) 기를 의미하고, 또, 상기 식 (I) 의 Y 의 정의에 있어서의 「C₁₋₆ 알콕시카르보닐기」는, 상기 정의에 따른 C₁₋₆ 알콕시기에 의해 치환된 카르보닐기 (CO) 를 의미한다.

[0039] Y 의 정의에 있어서의 「방향족 탄소고리형기」는, 탄소 원자수가 6 ~ 20 개인 방향족 탄소고리형기를 포함하고, 구체적으로는, 예를 들어, 페닐, 1-인덴닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-안트릴, 1-아세나프테닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 페닐 및 1-나프틸기가 바람직하다.

[0040] Y 의 정의에 있어서의 「방향족 복소고리형기」는, N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 2 개 함유하고 또한 1 개의 고리가 5 또는 6 원자 고리인 단환식 또는 다환식의 방향족 복소고리형기를 포함하고, 예를 들어, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴 기 등을 들 수 있는데, 그 중에서도, 단환식의 방향족 복소고리형기가 바람직하다.

[0041] Y 의 정의에 있어서의 「4 ~ 7 원자의 시클로알케닐기」로는, 예를 들어, 1-시클로부테닐, 1-시클로펜테닐, 1-시클로헥세닐, 1-시클로헵테닐, 2-시클로부테닐, 2-시클로펜테닐, 3-시클로헥세닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 1-시클로헥세닐 및 2-시클로헥세닐기가 바람직하다.

[0042] Y 의 정의에 있어서의 「1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기」로는, 예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제피닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 피페리디닐 및 피페라지닐기가 바람직하다.

[0043] Y 의 정의에 있어서의 「5 또는 6 원자의 포화 고리형기와 축합고리를 형성하고 또한 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 ~ 7 원자의 포화 복소고리형기」로는, 예를 들어, 헥사히드로시클로펜타[b]피롤릴, 헥사히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로시클로펜타[b]피리디, 옥타히드로시클로펜타[b]피리디, 데카히드로시클로펜타[b]아제피닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 데카히드로퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 도데카히드로벤조[b]아제피닐, 옥타히드로피롤로[2,3-d]피리디, 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라질, 옥타히드로피리도[1,2-a]피리미디닐, 데카히드로프탈라지닐, 데카히드로나프틸리디닐, 데카히드로퀴나졸리닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 데카히드로퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴 및 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라질기가 바람직하다.

[0044] 상기 식 (I) 에 있어서, R¹ 이 메틸기이고, R² 가 수소 원자이고, R³ 이 벤질기이고, Z 가 0 이며 또한 n 이 0 인 경우의 화합물 (이하, 「화합물 A」라고 한다) 은, Ambinter 사의 스크리닝 라이브러리에 이미 수재되어 있기 때문에, 본 발명의 식 (I) 의 화합물에서 제외된다. 그러나, 이 스크리닝 라이브러리에는, 화합물 A 의 용도에 대해서는 아무런 기재도 시사도 되어 있지 않다.

[0045] 따라서, 본 발명은 또, 상기 식 (I) 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체에 추가하여 화합물 A 도 포함하는 화합물 (이하, 「식 (IA) 의 화합물」이라고 한다) 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 PDE9 저해제 ; 식 (IA) 의 화합물 또는 그 염 및 제약학적으로 허용될 수 있는 담체를 함유하여 이루어지는 제약학적 조성물 ; 그리고 식 (IA) 의 화합물 또는 그 염을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 신경 인성 방광, 간질성 방광염, 요로 결석, 전립선 비대증, 발기 장애, 인지 장애, 신경 장애, 알츠하이머병, 폐고혈압증, 만성 폐색성 폐질환, 허혈성 심질환, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 동맥 경화, 혈전증, 색전증, I 형 당뇨병 또는 II 형 당뇨병의 치료제를 제공하는 것이다.

[0046] 본 발명에 있어서 바람직한 1 군의 화합물은, R¹ 이 C₁₋₆ 알킬기를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이며,

특히, R¹ 이 메틸기를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이 바람직하다.

- [0047] 본 발명에 있어서 바람직한 다른 1 군의 화합물은, R² 가 수소 원자를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이다.
- [0048] 본 발명에 있어서 바람직한 또 다른 1 군의 화합물은, R³ 이 Y-X- 의 기를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이다. 그 중, X 가 CH₂, S, O 또는 NH 를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이 특히 바람직하고, 특히, X 가 CH₂ 를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이 바람직하다.
- [0049] 또한, R³ 이 Y-X- 의 기를 표시하는 경우에 있어서, Y 가 경우에 따라 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬옥시기, 1 ~ 6 개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆ 할로알킬티오기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₁₋₄ 알킬렌디옥시기, 카르복실기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐기, 아미노기, 니트로기 및 페닐기에서 선택되는 1 ~ 3 개의 치환기에 의해 치환되어 있어도 되는, 방향족 탄소고리형기 또는 방향족 복소고리형기를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이 특히 바람직하다.
- [0050] 본 발명에 있어서 바람직한 또 다른 1 군의 화합물은, Z 가 0 를 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이다.
- [0051] 본 발명에 있어서 바람직한 또 다른 1 군의 화합물은, n 이 0 을 표시하는 경우인 식 (I) 의 화합물이다.
- [0052] 본 발명에 의해 제공되는 상기 식 (I) 의 화합물의 대표예로는, 하기 실시예에 드는 것 이외에 다음의 것을 들 수 있다.
- [0053] 2-벤질-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0054] 2-(5-클로로티오펜-2-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0055] 2-(2-플루오로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0056] 2-(3-플루오로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0057] 2-(4-플루오로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0058] 2-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0059] 2-(4-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0060] 2-(3-브로모벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0061] 2-(3-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0062] 4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0063] 2-(시클로헥센-1-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0064] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0065] 2-(α -히드록시티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0066] 5-메틸-4-옥소-2-[(2-티오펜-2-일)에틸]-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0067] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일카르보닐)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0068] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일숄파닐)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0069] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일옥시)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0070] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일아미노)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0071] 2-(5-플루오로티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0072] 2-(5-브로모티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,

- [0073] 5-메틸-2-(5-메틸티오펜-2-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0074] 2-(5-플루오로티오펜-3-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0075] 2-(5-클로로티오펜-3-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0076] 2-(5-브로모티오펜-3-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0077] 5-메틸-2-(5-메틸티오펜-3-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0078] 2-(푸란-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0079] 2-(푸란-3-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0080] 2-(5-클로로푸란-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0081] 2-(5-클로로푸란-3-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0082] 2-(5-클로로옥사졸-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0083] 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0084] 5-메틸-4-옥소-2-(피리미딘-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0085] 2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0086] 2-(3,5-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0087] 2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0088] 2-(4-클로로-3-메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0089] 2-(4-클로로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0090] 2-(3-클로로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0091] 2-(3-카르복시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0092] 2-(3-에톡시카르보닐벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0093] 2-(3-아미노벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0094] 5-메틸-2-(3-니트로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0095] 3-아미노-2-벤질-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0096] 3-아미노-5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0097] 3-아미노-5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0098] 3-아미노-2-(5-클로로티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0099] 3-아미노-2-(2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0100] 3-아미노-2-(3-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0101] 3-아미노-2-(4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0102] 3-아미노-2-(2-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0103] 3-아미노-2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0104] 3-아미노-2-(4-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0105] 3-아미노-2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0106] 3-아미노-2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0107] 3-아미노-5-메틸-2-(3-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,
- [0108] 3-아미노-5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,

[0109] 3-아미노-5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,

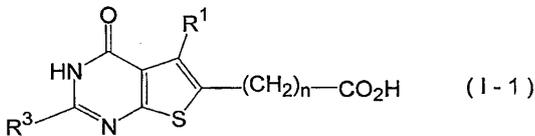
[0110] 3-아미노-2-(시클로펜텐-1-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산,

[0111] 3-아미노-2-(시클로헥센-1-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 등.

[0112] 본 발명의 식 (I) 의 화합물은 또한, 염을 형성할 수 있고, 그 염으로는, 예를 들어, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염 ; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염 ; 트리에틸아민, 디시클로헥실아민, 피롤리딘, 모르폴린, 피리딘 등의 유기 염기와의 염 ; 암모늄염 등을 들 수 있다. 또, 치환기의 종류에 의존하여, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산과의 염 ; 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등의 유기산과의 염을 형성할 수도 있다. 이들 염 중, 특히 제약학적으로 허용될 수 있는 염이 바람직하다.

[0113] 본 발명에 의하면, 상기 식 (I) 에 있어서 Z 가 0 를 표시하는 경우의 화합물은, R² 의 종류에 따라, 예를 들어, 이하의 (a) 내지 (c) 중 어느 하나에 서술하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 또, 상기 식 (I) 에 있어서 Z 가 0 를 표시하고 또한 R² 및 R³ 이 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있는 경우의 화합물은, 예를 들어, 이하의 (d) 에 서술하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 상기 식 (I) 에 있어서 Z 가 S 를 표시하는 경우의 화합물은, 예를 들어, 이하의 (e) 에 서술하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0114] 방법 (a) : 상기 식 (I) 에 있어서, Z 가 0 를 표시하고 또한 R² 가 수소 원자를 표시하는 경우의 화합물, 즉, 하기 식

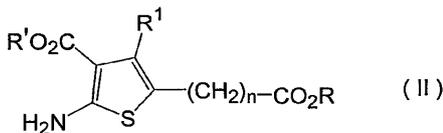


[0115]

[0116] 식 중,

[0117] R¹, R³ 및 n 은 상기 의미를 갖는다,

[0118] 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체는 예를 들어, 식



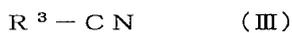
[0119]

[0120] 식 중,

[0121] R¹ 및 n 은 상기 의미를 갖고,

[0122] R 및 R' 는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬기를 표시한다,

[0123] 의 티오펜 유도체를, 식

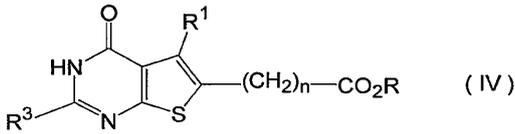


[0124]

[0125] 식 중,

[0126] R³ 은 상기 의미를 갖는다,

[0127] 의 니트릴 화합물과 반응시켜 하기 식



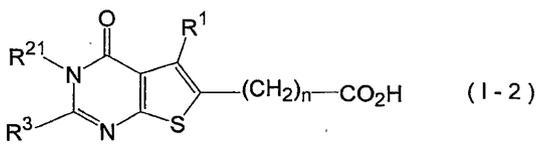
[0128]

[0129] 식 중,

[0130] R¹, R³, n 및 R 은 상기 의미를 갖는다,

[0131] 의 화합물을 제조하고, 계속해서, 상기 식 (IV) 의 화합물에 있어서의 티에노피리미딘 고리의 6 위치 치환기에 있어서의 에스테르를 가수 분해함으로써 제조할 수 있다.

[0132] 방법 (b) : 상기 식 (I) 에 있어서, Z 가 0 를 표시하고 또한 R² 가 C₁₋₆ 알킬기 또는 페닐 C₁₋₆ 알킬기를 표시하는 경우의 화합물, 즉, 하기 식



[0133]

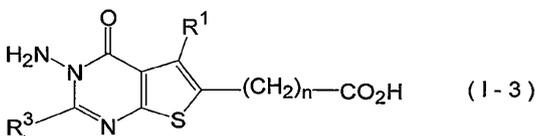
[0134] 식 중,

[0135] R¹, R³ 및 n 은 상기 의미를 갖고,

[0136] R²¹ 은 C₁₋₆ 알킬기 또는 페닐 C₁₋₆ 알킬기를 표시한다.

[0137] 로 나타내는 3-알킬티에노피리미딘 유도체는, 방법 (a) 에 의해 제조할 수 있는 상기 식 (IV) 의 화합물에 대해서, 피리미딘 고리의 3 위치 질소 원자의 N-알킬화를 실시하고, 계속해서, 방법 (a) 의 것과 동일하게 에스테르 가수 분해함으로써 제조할 수 있다. 또한, 상기 식 (IV) 의 화합물 중에, N-알킬화에 관여할 가능성이 있는 그 이외의 치환기, 예를 들어, 카르복실기, 히드록실기, 피리미딘 고리의 3 위치 질소 원자 이외의 아미노기 등이 존재하는 경우에는, 이들 기를 적당한 보호기에 의해 보호한 후, 피리미딘 고리의 3 위치 질소 원자의 N-알킬화를 실시하여, 반응 종료 후에 그 보호기를 이탈시키도록 하는 것이 유리하다.

[0138] 방법 (c) : 상기 식 (I) 에 있어서, Z 가 0 를 표시하고 또한 R² 가 아미노기를 표시하는 경우의 화합물, 즉, 하기 식

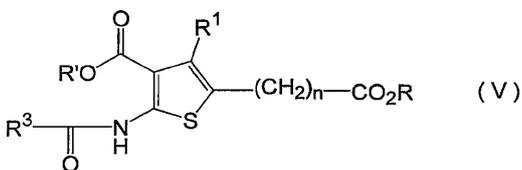


[0139]

[0140] 식 중,

[0141] R¹, R³ 및 n 은 상기 의미를 갖는다,

[0142] 로 나타내는 3-아미노티에노피리미딘 유도체는 예를 들어, 식



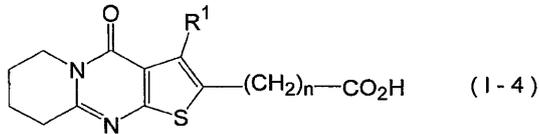
[0143]

[0144] 식 중,

[0145] R^1 , R^3 , n , R 및 R' 는 상기 의미를 갖는다,

[0146] 의 화합물을 히드라진을 이용하는 폐환 반응에 제공하고, 그 후, 방법 (a) 의 것과 동일하게 에스테르 가수 분해함으로써 제조할 수 있다.

[0147] 방법 (d) : 상기 식 (I) 에 있어서, Z 가 0 를 표시하고 또한 R^2 및 R^3 이 하나가 되어 테트라메틸렌기를 형성하고 있는 경우의 화합물, 즉, 하기 식

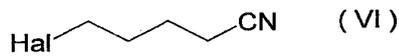


[0148]

[0149] 식 중,

[0150] R^1 및 n 은 상기 의미를 갖는다,

[0151] 의 화합물은 예를 들어, 상기 식 (II) 의 화합물을 하기 식

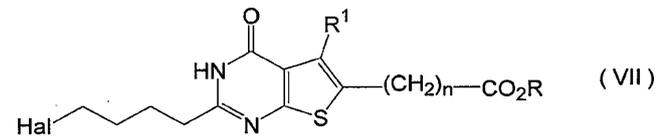


[0152]

[0153] 식 중,

[0154] Hal 은 할로겐 원자를 표시한다,

[0155] 의 화합물과 반응시켜, 얻어지는 하기 식

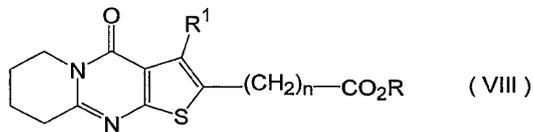


[0156]

[0157] 식 중,

[0158] R^1 , n , R 및 Hal 은 상기 의미를 갖는다,

[0159] 의 화합물을 폐환 반응에 제공하고 하기 식



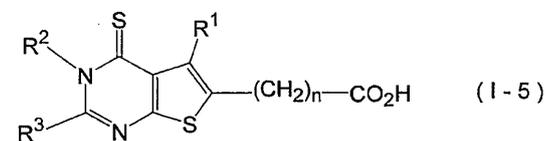
[0160]

[0161] 식 중,

[0162] R^1 , n 및 R 은 상기 의미를 갖는다,

[0163] 의 화합물로 도출되고, 그 후, 방법 (a) 의 것과 동일하게 에스테르를 가수 분해함으로써 제조할 수 있다.

[0164] 방법 (e) : 상기 식 (I) 에 있어서, Z 가 S 를 표시하는 경우의 화합물, 즉, 하기 식

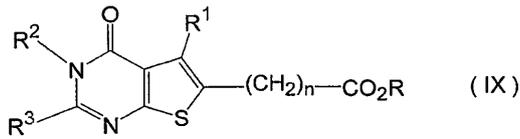


[0165]

[0166] 식 중,

[0167] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 상기 의미를 갖는다,

[0168] 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체는 예를 들어, 하기 식

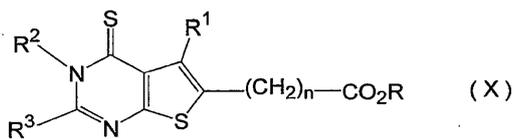


[0169]

[0170] 식 중,

[0171] R^1 , R^2 , R^3 , n 및 R 은 상기 의미를 갖는다,

[0172] 의 화합물을 로손 시약으로 처리하여 하기 식



[0173]

[0174] 식 중,

[0175] R^1 , R^2 , R^3 , n 및 R 은 상기 의미를 갖는다,

[0176] 의 화합물로 도출되고, 그 후, 방법 (a) 의 것과 동일하게 에스테르를 가수 분해함으로써 제조할 수 있다.

[0177] 상기 방법 (a) 에 있어서의 식 (II) 의 화합물과 식 (III) 의 니트릴 화합물의 반응은 일반적으로, 불활성 용매 중, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등의 아미드류 ; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류 ; 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류 등 중에서, 염산, 브롬화수소산, p-톨루엔술폰산 등의 산 촉매의 존재 하에, -20℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 0 ~ 50℃ 범위 내의 온도에서 실시할 수 있다.

[0178] 식 (II) 의 화합물에 대한 식 (III) 의 니트릴 화합물의 사용 비율은, 특별히 제한되지는 않지만, 일반적으로는, 식 (II) 의 화합물 1 몰당 식 (III) 의 니트릴 화합물을 적어도 1 몰, 바람직하게는 1.05 ~ 5 몰, 더욱 바람직하게는 1.2 ~ 2 몰의 범위 내에서 이용하는 것이 바람직하다. 또, 상기 산 촉매는 식 (II) 의 화합물 1 몰당 약 0.2 ~ 약 50 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다.

[0179] 얻어지는 상기 식 (IV) 의 화합물에 있어서의 티에노피리미딘 고리의 6 위치 치환기에 있어서의 에스테르의 가수 분해 반응은, 그 자체 이미 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류에 물을 첨가한 혼합 용매 중에서, 식 (IV) 의 화합물이 현탁 또는 용해된 상태로, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨 등의 알칼리류의 존재 하에, 0℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도의 범위 내에서 실시할 수 있다. 식 (IV) 의 화합물에 대한 알칼리류의 사용 비율은, 특별히 제한되지는 않지만, 일반적으로는, 식 (IV) 의 화합물 1 몰당 알칼리류를 약 1 ~ 20 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다.

[0180] 상기 방법 (b) 에 있어서의, 식 (IV) 의 화합물의 N-알킬화 반응은, 예를 들어, 할로젠화알킬 (R^{21} -Hal, 여기서, R^{21} 및 Hal 은 상기 의미를 갖는다) 을 이용한 구핵 치환 반응에 의해 실시할 수 있다. 반응은 일반적으로, 불활성 유기 용매 중, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등의 아미드류 ; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류 ; 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류 ; 피리딘 등의 유기 염기류 ; 아세토나이트릴 등 중에서, 필요에 따라, 수소화나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨부톡사이드, 수산화칼륨, 탄산칼륨 등의 알칼리류, 또는 트리에틸아민, 2,6-디-tert-부틸-4-메틸피리딘 등의 유기 염기류의 존재 하에, 0℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위 내에서 실시할 수 있다.

[0181] 식 (IV)의 화합물의 N-알킬화에 이용되는 할로젠화알킬의 식 (IV)의 화합물에 대한 사용 비율은 특별히 제한되지는 않지만, 일반적으로는, 식 (IV)의 화합물 1 몰당 할로젠화알킬을 적어도 1 몰, 바람직하게는 1.1 ~ 20 몰, 더욱 바람직하게는 1.2 ~ 10 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다. 또, 상기 알칼리류 또는 유기 염기류는 통상, 식 (IV)의 화합물 1 몰당 1.1 ~ 약 20 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다.

[0182] 상기 방법 (c)에 있어서의 식 (V)의 화합물에 대한 히드라진을 이용한 폐환 반응은 일반적으로, 불활성 유기 용매 중, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등의 아미드류; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류; 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류 등 중에서, 0°C 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위 내의 온도에서 실시할 수 있다.

[0183] 식 (V)의 화합물에 대한 히드라진의 사용 비율은, 특별히 제한되지는 않지만, 일반적으로는, 식 (V)의 화합물 1 몰당, 히드라진을 적어도 1 몰, 바람직하게는 1.2 ~ 10 몰, 더욱 바람직하게는 1.3 ~ 5 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다.

[0184] 상기 방법 (d)에 있어서의 식 (II)의 화합물과 식 (VI)의 할로젠화니트릴 화합물의 반응은, 상기 방법 (a)에 있어서의 식 (II)의 화합물과 식 (III)의 니트릴 화합의 반응과 동일한 방법에 의해 실시할 수 있다.

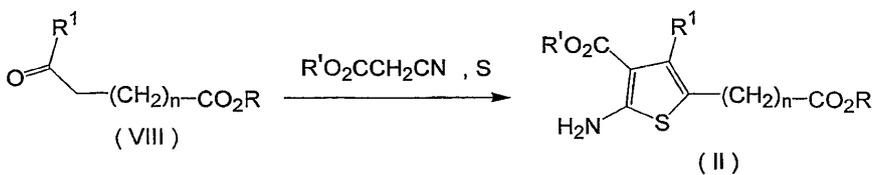
[0185] 또, 상기 방법 (d)에 있어서의 식 (VII)의 화합물의 폐환 반응은, 상기 방법 (b)에 있어서의 식 (IV) 화합물의 N-알킬화 반응과 동일한 방법에 의해 실시할 수 있다.

[0186] 상기 방법 (e)에 있어서의 식 (IX)의 화합물에 대한 로손 시약에 의한 처리 반응은 일반적으로 불활성 유기 용매 중, 예를 들어, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류 등 중에서, 0°C 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위 내의 온도에서 실시할 수 있다.

[0187] 식 (IX)의 화합물에 대한 로손 시약의 사용 비율은, 특별히 제한되지는 않지만, 일반적으로는, 식 (IX)의 화합물 1 몰당, 로손 시약을 적어도 0.5 몰, 바람직하게는 0.5 ~ 5 몰, 더욱 바람직하게는 0.6 ~ 2 몰의 범위 내에서 이용할 수 있다.

[0188] 상기 방법 (a) 및 (d)의 반응에 있어서 출발 원료로서 사용되는 상기 식 (II)의 티오펜 유도체는 그 대부분이 문헌에 기재되어 있지 않은 신규 화합물인데, 이미 알려진 티오펜 유도체의 합성 방법과 동일한 방법, 예를 들어, 하기 반응식 1에 나타내는 루트에 따라 용이하게 합성할 수 있다. 또한, 반응 조건 등의 상세한 것에 대해서는, 하기 제조예 1을 참조바란다.

[0189] 반응식 1



[0190]

[0191] 상기 각 식 중, R¹, n, R 및 R'는 상기 의미를 갖는다.

[0192] 또, 상기 방법 (a)의 반응에 있어서 출발 원료로서 사용되는 상기 식 (III)의 니트릴 화합물은, 그 대부분이 이미 알려진 화합물이지만, 비록 신규 화합물이어도, 이미 알려진 합성 방법에 준하여, 예를 들어, 참고 문헌: SYNTHESIS, 1980, 150-151 또는 Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002 (12), 1275-1278에 기재된 방법에 준하여 용이하게 합성할 수 있다.

[0193] 또한, 상기 방법 (c)에 있어서 출발 원료로서 사용되는 상기 식 (V)의 화합물은 예를 들어, 상기 식 (II)의 화합물을 식



[0194]

[0195] 식 중, R³은 상기 의미를 갖는다,

[0196] 의 카르복실산 화합물 또는 그 반응성 유도체 (예를 들어, 산할라이드, 산무수물, 혼합 산무수물, 활성 아미드,

활성 에스테르 등) 를 이용하여 아미드화함으로써 합성할 수 있다.

[0197] 이상에서 서술한 방법 (a) ~ (d) 에 있어서 반응 혼합물 중에 생성되는 본 발명의 식 (I) 의 화합물은, 그 자체 이미 알려진 수단, 예를 들어, 재결정, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 등의 수단에 의해, 반응 혼합물로부터 분리, 정제할 수 있다.

[0198] 본 발명에 의해 제공되는 식 (I) 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염 그리고 상기 화합물 A 또는 그 염은, 우수한 PDE9 저해 작용을 갖고 있어, PDE9 에 의한 cGMP 의 분해가 관여하는 질환, 예를 들어, 과활동 방광, 빈뇨, 요실금, 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애, 신경 인성 방광, 간질성 방광염, 요로 결석, 전립선 비대증, 발기 장애, 인지 장애, 신경 장애, 알츠하이머병, 폐고혈압증, 만성 폐색성 폐질환, 허혈성 심질환, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 동맥 경화, 혈전증, 색전증, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병 등을 치료, 처치하기 위한 약제로서 유용하다.

[0199] 또, 본 발명에 의해 제공되는 식 (I) 로 나타내는 티에노피리미딘 유도체 또는 그 염 그리고 화합물 A 또는 그 염 중에서, PDE9 저해 작용에 추가로 경도의 PDE5 저해 작용도 겸비하는 것은, 그 PDE5 저해 작용에 기초하는 작용 효과도 나타내는 것이 기대된다.

[0200] 본 발명의 식 (I) 의 화합물 및 화합물 A 또는 그들 염이 갖는 PDE9 저해 작용, PDE5 저해 작용, 및 배뇨 장애 병태 모델에 대한 개선 작용은, 이하에서 서술하는 실험에 의해 나타낼 수 있다.

[0201] (1) PDE9 저해 작용의 측정 :

[0202] 1) 인간 리콰비닌트 PDE9 단백질의 조제

[0203] GenBank 데이터베이스에 등록되어 있는 hsPDE9A1 의 염기 배열 (Accession No. : AF048837) 을 기초로, 이하의 배열 (아마삼 · 팔마시아 · 바이오테크사) 을 프라이머로 하고, 또, Human Prostate MATCHMAKER cDNA 라이브러리 (CLONTECH 사) 를 주형 DNA 로 하고, Pfu Turbo DNA polymerase (STRATAGENE 사) 를 이용하여, 이하의 조건인 폴리머라아제 체인 리액션에 의해 hsPDE9A1 프래그먼트를 증폭시켰다.

hPDE9-5A 프라이머: CCTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

hPDE9-3A 프라이머: TTTTCCTTTTGCGGCGCTTATTAGGCACAGTCTCCTTCACTG

[0204]

[0205] PCR 의 조건 : [95℃, 5min] × 1cycle, [(95℃, 1min), (58℃, 2min), (72℃, 3min)] × 25cycle, [72℃, 10min] × 1cycle

[0206] 얻어진 hsPDE9A1 프래그먼트를 NheI 및 NotI 에 의해 제한 효소 처리한 후, pcDNA 3.1 (+) expression vector (Invitrogen 사) 에 넣어, 인간 PDE9 발현 벡터로 하였다.

[0207] 인간 PDE9 발현 벡터를 트랜스포메이션한 대장균을 대량 배양하여 인간 PDE9 발현 벡터를 대량으로 얻고, 이것을, LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO 사) 를 이용하여 COS-1 세포에 일과성 도입하였다. 이 세포를, 빙랭시킨 버퍼 A (40mmol/L Tris-HCl pH 7.5, 15mmol/L Benzamidine, 15mmol/L 2-Mercaptoethanol, 1μg/ml Pepstatin A, 1μg/ml Leupeptin, 5mmol/L EDTA) 중에서 호모지나이즈하고, 4℃, 14,000 × g 으로 10 분 원심한 후, 상청을 분리 채취하여, 인간 리콰비닌트 PDE9 단백질 용액을 얻었다.

[0208] 2) PDE9 저해 작용의 측정

[0209] [³H]-cGMP (비활성 = 244.2GBq/mmol) 를 33.3nmol/L 의 농도로 함유하는 버퍼 B (70mmol/L Tris-HCl pH 7.5, 16.7mmol/L MgCl₂, 33.3nmol/L [³H]-cGMP) 용액 150μl 에, 빙랭 하에서, 평가 화합물 용액 (화합물을 DMSO 에 용해하여, DMSO 의 농도가 5% 가 되도록 증류수로 희석한 것) 50μl 및 상기에서 조제한 PDE9 단백질 용액을 버퍼 C (40mmol/L Tris-HCl pH 7.5, 15mmol/L Benzamidine, 15mmol/L 2-Mercaptoethanol, 1μg/ml Pepstatin A, 1μg/ml Leupeptin) 로 1,500 배로 희석한 용액 50μl 를 첨가하였다. 이 혼합 용액을 30℃ 에서 30 분간 인큐베이트한 후, 끓는 물 중에서 90 초간 가열함으로써 PDE9 의 효소 반응을 정지시켰다. 다음으로, 실온으로 되돌려, Snake venom (SIGMA 사 : 1mg/ml) 을 50μl 첨가하고, 30℃ 에서 10 분간 인큐베이트함으로써, 앞의 반응에 의해 생성된 [³H]-5'-GMP 를 [³H]-guanosine 으로 변환시켰다. 이 반응액을, 0.5mol/L 염산에 의해 활성화된 양이온 교환 수지 (Bio-Rad AG50W-X4 resin, mesh size 200-400) 1ml 를 충전시킨 칼럼에 통과시키고, 12

ml 의 증류수로 미반응 기질 ($[^3\text{H}]\text{-cGMP}$) 을 용출 분리시킨 후, 3mol/L 암모니아수 3ml 로 $[^3\text{H}]\text{-guanosine}$ 을 용출시키고, 액체 신틸레이션 카운터로 방사 활성을 측정하였다.

[0210] 평가 화합물의 PDE9 억제율은, 이하의 식에 의해 산출할 수 있다.

$$\left[\left(1 - \frac{\text{각 피험화합물을 사용한 경우의 방사활성}}{\text{대조실험에서의 방사활성}} \right) \times 100 \right]$$

[0211]

[0212] 평가 화합물의 각종 농도에 있어서의 억제율로부터, 각 화합물의 PDE9 에 대한 IC_{50} 값을 구하였다. 그 결과를 하기 표 A 에 나타낸다.

[0213] (2) PDE5 저해 작용의 측정 :

[0214] 1) 인간 리콤퍼넌트 PDE5 단백질의 조제

[0215] GenBank 데이터 베이스에 등록되어 있는 hsPDE5A1 의 염기 배열 (Accession No. : NM_001083) 을 기초로, 이하의 배열 (SIGMA GENOSYS 사) 을 프라이머로 하고, 또, Human Prostate MATCHMAKER cDNA 라이브러리 (CLONTECH 사) 를 주형 DNA 로 하고, KDD plus DNA polymerase (TOYOBO 사) 를 이용하여, 이하의 조건인 폴리머라아제 체인 리액션 (PCR) 에 의해 hsPDE5A1 프래그먼트를 증폭시켰다.

hPDE5-5' E 프라이머: CGGAATCCAACCATGGAGCGGGC

hPDE5-3' 프라이머: GCTCTAGATCAGTTCGCTTGGCCTGG

[0216]

[0217] PCR 의 조건 : $[94^{\circ}\text{C}, 2\text{min}] \times 1\text{cycle}$, $[(94^{\circ}\text{C}, 30\text{sec}), (65^{\circ}\text{C}, 30\text{sec}), (68^{\circ}\text{C}, 3\text{min})] \times 25\text{cycle}$, $[68^{\circ}\text{C}, 6\text{min}] \times 1\text{cycle}$

[0218] 얻어진 hsPDE5A1 프래그먼트를 XbaI 및 EcoRI 로 제한 효소 처리한 후, pcDNA 3.1 (+) expression vector (Invitrogen 사) 에 넣어, 인간 PDE5 발현 벡터로 하였다.

[0219] 인간 PDE5 발현 벡터를 트랜스포메이션한 대장균을 대량 배양하여 인간 PDE5 발현 벡터를 대량으로 얻고, 이것을, LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO 사) 를 이용하여 COS-1 세포에 일과성 도입하였다. 이 세포를, 빙랭시킨 버퍼 A 중에서 호모지나이즈하고, 4°C , $14,000 \times g$ 으로 10 분 원심한 후, 상청을 분리 채취하여, 인간 리콤퍼넌트 PDE5 단백질 용액을 얻었다.

[0220] 2) PDE5 저해 작용의 측정

[0221] 상기 PDE9 저해 작용의 측정과 동일한 방법에 의해, 평가 화합물의 PDE5 저해 활성을 측정하고, 그 억제율을 산출하여, 각 화합물의 PDE5 에 대한 IC_{50} 값을 구하였다. 그 결과를 하기 표 A 에, PDE9 에 대한 IC_{50} 값과 함께 나타낸다.

표 A

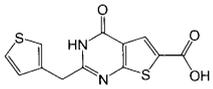
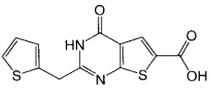
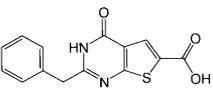
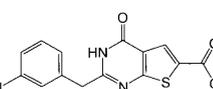
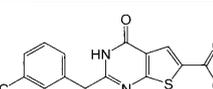
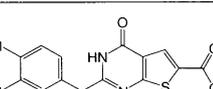
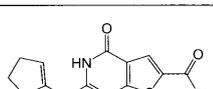
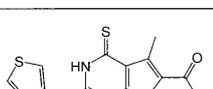
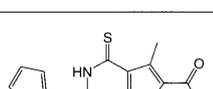
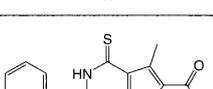
표 A

화합물	구조식	저해작용 (IC ₅₀ 값: nmol/L)	
		PDE 9	PDE 5
실시예 1		22	17, 784
실시예 2		40	21, 116
실시예 3		34	6, 897
실시예 10		30	6, 767

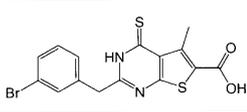
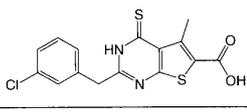
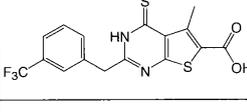
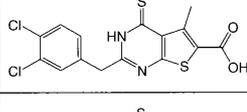
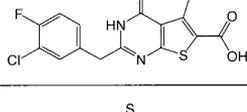
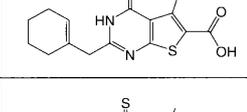
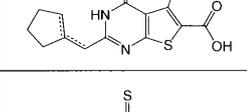
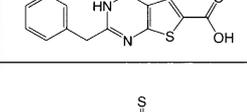
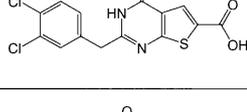
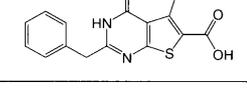
[0222]

실시예 12		24	4, 430
실시예 22		34	22, 159
실시예 36		38	915
실시예 40		46	20, 008
실시예 49		44	18, 903
실시예 52		38	3, 417
실시예 53		22	5, 712
실시예 57		42	19, 834
실시예 65		28	8, 591
실시예 66		54	1, 638

[0223]

실시예 101		14	34, 879
실시예 102		15	41, 232
실시예 103		19	34, 389
실시예 104		10	15, 819
실시예 105		15	30, 222
실시예 106		9	2, 282
실시예 107		22	12, 065
실시예 108		9	1, 636
실시예 109		31	1, 541
실시예 110		13	642

[0224]

실시예 1 1 1		1 1	7 1 2
실시예 1 1 2		5	1, 1 1 2
실시예 1 1 3		6	3, 5 0 7
실시예 1 1 4		4	7 3
실시예 1 1 5		7	4 9 5
실시예 1 1 6		4 8	7 0
실시예 1 1 7		2 4	8 4 3
실시예 1 1 8		1 1	8, 8 7 4
실시예 1 1 9		5	7 2 1
화합물 A		3 5	1 0, 0 4 5

[0225]

[0226]

(3) 배뇨 장애 병태 모델에 대한 PDE9 저해 작용의 검토 :

[0227]

3 ~ 4 주령의 자성 Hartley 계 모르모트 (닛폰 SLC 사) 를 pentobarbital (30mg/kg i.p.) 마취 하에서 개복하여, 방광 경부로부터 1 ~ 2mm 말초측의 요도에 폭 1.4mm, 내경 2.0mm 의 폴리에틸렌 튜브를 장착하였다. 이것을 봉합시킨 후, 3 주일 이상 사육함으로써, 배뇨를 수반하지 않은 방광 내압 상승 (무억제 수축) 의 발생 및 잔뇨의 발생이 확인되는 모르모트 요도 부분 폐색 모델을 제조하였다.

[0228]

이 모델에 대하여, urethane (1g/kg i.p.) 마취 하에서, 방광 침부 및 우경 정맥에, 각각 방광 내압 측정용 및 정맥 내 투여용 카테터를 삽입하였다. 방광 카테터의 타단을 삼방 활전을 개재하여 압트랜스듀서 및 인퓨전 펌프에 접속시키고, 인퓨전 펌프로부터 생리 식염액을 0.4ml/min 의 속도로 방광 내에 지속 주입함으로써 배뇨 반사를 야기시켰다. 그리고, 배뇨 반사가 야기된 직후에, 방광으로의 생리 식염액의 주입을 정지시켰다. 배뇨 반사가 야기되었을 때의 방광 내압을 압트랜스듀서로 측정하여, 얻어진 방광 내압 곡선을 펜레코더에 기록하였다. 또, 배출된 뇨를 디스포 타입 칭량 접시를 이용하여 수집하고, 그 중량을 측정하였다. 또한, 방광 내에 남은 생리 식염액을 방광 카테터를 개재하고 실린지로 흡인함으로써, 잔뇨량을 측정하였다. 배뇨 반사가 야기되면 생리 식염액의 주입을 정지시키고, 그 약 1 분간 후에, 다시 생리 식염액의 주입을 개시하여 배뇨 반사를 야기시키는 조작을 복수 회 (통상적으로는 4 회) 실시함으로써, 배뇨 반사를 안정시켰다.

[0229]

배뇨 반사를 안정시킨 후, 화합물 용액 (화합물을 증류수에 3mg/ml 로 용해한 후, 생리 식염액으로 1, 0.3 및 0.1mg/ml 로 희석한 것) 또는 생리 식염액을 10ml/kg 의 용량으로 4 분간 걸쳐 정맥 내에 투여하면서, 이것과

동시에, 투여 개시시부터 30 분 후까지 상기 배뇨 반사의 조작을 반복하여, 방광 내압, 배뇨량 및 잔뇨량을 측정하였다. 또, 상기 조작이 한창일 때의 무역제 수축의 발생 빈도도 측정하였다. 여러 마리의 모르모트를 이용한 실험에 있어서의 무역제 수축의 발생 빈도 및 잔뇨량 각각의 평균값을, 하기 표 B 에 나타낸다.

표 B

표 B

화합물	용량 (i. v., mg/kg)	무역제수축의 발생빈도 (회/분)			잔뇨량 (mL)		
		투여전	투여후	변화량	투여전	투여후	변화량
생리식염수	-	1.10	1.08	-0.02	1.44	1.43	-0.01
실시예 2	1	0.91	0.47	-0.44	1.27	1.23	-0.04
	10	0.91	0.78	-0.13	1.27	1.02	-0.25
실시예 10	0.3	1.16	0.80	-0.36	0.95	1.08	+0.13
	3	1.16	0.49	-0.67	0.95	1.11	+0.16
	10	1.16	0.60	-0.56	0.95	0.95	0.00
실시예 36	1	0.96	0.79	-0.17	0.82	0.86	+0.04
	3	1.16	0.77	-0.39	1.33	1.03	-0.30
	10	1.11	0.64	-0.47	1.06	0.64	-0.42
실시예 104	0.3	1.08	0.55	-0.53	1.54	1.02	-0.52
	3	1.44	0.78	-0.66	1.37	0.88	-0.49
	10	1.57	0.83	-0.74	1.68	0.62	-1.06
실시예 112	0.3	1.12	1.02	-0.10	1.02	0.91	-0.11
	3	1.12	0.76	-0.36	1.02	0.27	-0.75
	10	1.12	0.59	-0.53	1.02	0.48	-0.54

[0230]

상기 표 B 에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 잔뇨량의 유의한 저하 작용도 나타낸다.

[0231]

[0232]

이렇게 하여, 본 발명의 식 (I) 로 표시되는 티에노피리미딘 유도체 및 화합물 A 또는 그들 염은, PDE9 저해제로서, 또는 경도의 PDE5 저해 작용도 겸비하는 PDE9 저해제로서 인간, 그 이외의 포유 동물에 있어서의 PDE9 관련 질환의 치료, 처치 등을 위해, 경구 투여 또는 비경구 투여 (예를 들어, 근육 주사, 정맥 주사, 직장 투여, 경피 투여 등) 할 수 있다.

[0233]

본 발명의 약제는 무독성 첨가제와 함께, 고체 형태 (예를 들어, 정제, 경 캡슐제, 연 캡슐제, 과립제, 산제, 세립제, 환제, 트로키정 등), 반고체 형태 (예를 들어, 좌제, 연고 등) 또는 액체 형태 (예를 들어, 주사제, 유제, 현탁액, 로션, 스프레이 등) 중 어느 하나의 제제 형태로 조제하여 이용할 수 있다. 상기 제제에 사용할 수 있는 무독성 첨가물로는, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 포도당, 유당, 과당, 말토오스, 탄산마그네슘, 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 그 염, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, p-히드록시벤조산알킬에스테르, 시럽, 에탄올, 프로필렌글리콜, 바셀린, 카보왁스, 글리세린, 염화나트륨, 아황산나트륨, 인산나트륨, 시트르산 등을 들 수 있다. 그 약제는 또한, 치료학적으로 유용한 다른 약제를 함유할 수도 있다.

[0234]

그 약제 중에 있어서의 식 (IA) 의 화합물의 함유량은, 그 제형, 투여 형태 등에 따라 상이한데, 일반적으로, 고체 및 반고체 형태인 경우에는 0.1 ~ 50 중량% 의 농도로, 그리고 액체 형태인 경우에는 0.05 ~ 10 중량% 의 농도로 함유할 수 있다.

[0235] 식 (IA) 의 화합물의 투여량은, 대상으로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물의 종류, 대상으로 하는 질환의 종류, 투여 경로, 증상의 경중, 의사의 진단 등에 따라 광범위하게 바꿀 수 있는데, 일반적으로는, 1 일당 0.01 ~ 5 mg/kg, 바람직하게는 0.02 ~ 2mg/kg 의 범위 내로 할 수 있다. 그러나, 상기와 같이 환자 증상의 경중, 의사의 진단 등에 따라, 상기 범위의 하한보다 적은 양 또는 상한보다 많은 양을 투여하는 것은 물론 가능하다. 상기 투여량은 1 일 1 회 또는 수 회로 나누어 투여할 수 있다.

실시예

[0236] 이하, 실시예, 제조예 및 제제예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하는데, 본 발명은 이들 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

[0237] 제조예 1

[0238] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0239] 5-아미노-3-메틸티오펜-2,4-디카르복실산디에틸 515mg 및 3-티오펜아세토니트릴 296mg 을, 4 규정의 염화수소디옥산 용액 8ml 에 첨가하여, 10 시간 교반하였다. 교반한 후, 반응 혼합액을 얼음에 부어, 25% 암모니아수로 pH 8 ~ 9 로 조정하였다. 석출된 결정을 여과 채취하여, 물, 헥산의 순서로 세정하였다. 조(粗) 결정을 N,N-디메틸포름아미드와 시클로헥산의 혼합액으로부터 재결정하여, 표제 화합물 397mg 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.81 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.0-7.6 (3H, m), 12.74 (1H, br s)

MS (m/z) : 334 (M⁺)

[0240]

[0241] 이하, 제조예 1 과 동일하게 하여, 제조예 2 ~ 20 의 화합물을 합성하였다.

[0242] 제조예 2

[0243] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.81 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.9-7.5 (3H, m), 12.80 (1H, br s)

MS (m/z) : 334 (M⁺)

[0244]

[0245] 제조예 3

[0246] 2-(5-클로로티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.9 Hz), 12.79 (1H, br s)

MS (m/z) : 370 (M⁺⁺²), 368 (M⁺)

[0247]

[0248] 제조예 4

[0249] 5-메틸-2-(4-메틸티아졸-2-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.32 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.37 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 12.85 (1H, br s)

MS (m/z): 349 (M^+)

[0250]

[0251] 제조예 5

[0252] 2-(2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.1-7.5 (4H, m), 12.80 (1H, br s)

MS (m/z): 346 (M^+)

[0253]

[0254] 제조예 6

[0255] 2-(3-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.0-7.5 (4H, m), 12.77 (1H, br s)

MS (m/z): 346 (M^+)

[0256]

[0257] 제조예 7

[0258] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 7.45 (1H, s), 12.77 (1H, br s)

MS (m/z): 364 (M^++2), 362 (M^+)

[0259]

[0260] 제조예 8

[0261] 2-(2,3-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.83 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.3-7.7 (3H, m), 12.81 (1H, br s)

MS (m/z): 398 (M^++2), 396 (M^+)

[0262]

[0263] 제조예 9

- [0264] 2-(2,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 14 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7. 3-7. 7 (3H, m), 12. 82 (1H, br s)
 MS (m/z): 398 (M^++2), 396 (M^+)
- [0265] 제조예 10
- [0267] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2. 81 (3H, s), 4. 00 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7. 3-7. 7 (3H, m), 12. 77 (1H, br s)
 MS (m/z): 398 (M^++2), 396 (M^+)
- [0268] 제조예 11
- [0270] 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 81 (3H, s), 3. 98 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 7 (4H, m), 12. 76 (1H, br s)
 MS (m/z): 408 (M^++2), 406 (M^+)
- [0271] 제조예 12
- [0273] 2-(4-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 80 (3H, s), 3. 95 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 6 (4H, m), 12. 76 (1H, br s)
 MS (m/z): 408 (M^++2), 406 (M^+)
- [0274] 제조예 13
- [0276] 5-메틸-2-(3-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 28 (3H, s), 2. 80 (3H, s), 3. 91 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 0-7. 3 (4H, m), 12. 75 (1H, br s)
 MS (m/z): 342 (M^+)
- [0277] 제조예 14

- [0279] 5-메틸-2-(4-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 30 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 26 (3H, s), 2. 80 (3H, s), 3. 90 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7. 13, 7. 23 (4H, AB, $J=7.7\text{ Hz}$), 12. 74 (1H, br s)
 MS (m/z) : 342 (M^+)
- [0280] 제조예 15
- [0281] 제조예 15
- [0282] 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 28 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 24 (2H, s), 4. 28 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7. 4-7. 8 (4H, m), 12. 83 (1H, br s)
 MS (m/z) : 396 (M^+)
- [0283] 제조예 16
- [0284] 제조예 16
- [0285] 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 29 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 81 (3H, s), 4. 09 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7. 5-7. 7 (3H, m), 7. 76 (1H, s), 12. 80 (1H, br s)
 MS (m/z) : 396 (M^+)
- [0286] 제조예 17
- [0287] 제조예 17
- [0288] 5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 81 (3H, s), 4. 08 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 58, 7. 70 (4H, AB, $J=8.1\text{ Hz}$), 12. 82 (1H, br s)
 MS (m/z) : 396 (M^+)
- [0289] 제조예 18
- [0290] 제조예 18
- [0291] 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 7-1. 9 (2H, m), 2. 2-2. 4 (4H, m), 2. 81 (3H, s), 3. 41 (2H, s), 4. 30 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5. 47 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 12. 56 (1H, br s)
 MS (m/z) : 318 (M^+)
- [0292] 제조예 19
- [0293] 제조예 19

[0294] 2-시클로펜틸메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.1-1.3 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.4-1.9 (6H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.61 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 12.50 (1H, br s)

MS (m/z) : 320 (M^+)

[0295]

[0296] 제조예 20

[0297] 2-시클로헥실메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.9-1.3 (5H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.5-1.9 (6H, m), 2.81 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 12.48 (1H, br s)

MS (m/z) : 334 (M^+)

[0298]

[0299] 제조예 21

[0300] 2-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0301] 2-클로로메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 1.15g, tert-부톡시카르보닐피페라진 745mg, 에틸렌글리콜 20ml 및 트리에틸아민 400mg 의 혼합물을, 80°C 에서 3 시간 교반하였다. 교반한 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 클로로포름 : 헥산 = 2 : 1 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 1.36g (78%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.55 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.51 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.58 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) : 436 (M^+), 129 (base)

[0302]

[0303] 제조예 22

[0304] 3-벤질-2,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0305] 2,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 252mg, 탄산칼륨 138mg, 아세트니트릴 15ml 및 벤질클로라이드 1ml 의 혼합물을 하룻밤 가열 환류시켰다. 감압 농축 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 100 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 153mg (45%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.35 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.4 (3H, m)

MS (m/z) : 342 (M^+), 91 (base)

[0306]

[0307] 제조예 23

[0308] 2-(3,4-디클로로벤질)-3,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0309] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 100mg, 탄산칼륨 40mg, 아세트니트릴 10ml 및 요오드화메틸 40mg 의 혼합물을, 1.5 시간 가열 환류시켰다. 감압 농축 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 헥산 = 1 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 60mg (58%) 을

얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.88 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.15 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

MS (m/z) : 412 (M^{++2}), 410 (M^+), 159 (base)

[0310]

제조예 24

[0311]

5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-메틸-2-티오펜아세트산부틸

[0312]

4-옥소펜탄산부틸 1.72g, 황 352mg, 시아노아세트산에틸 1.13g, 에탄올 5ml 및 디에틸아민 1ml 의 혼합물을, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로포름을 첨가하고, 포화 중조수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 감압 하에서 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 3 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 1.20g (40.1%) 을 얻었다.

[0313]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9-1.0 (3H, m), 1.3-1.5 (5H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m)

MS (m/z) : 299 (M^+), 198 (base)

[0314]

제조예 25

[0315]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-아세트산부틸

[0316]

5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-메틸-2-티오펜아세트산부틸 900mg, (3,4-디클로로페닐)아세트니트릴 558mg 및 4 규정 염산/1,4-디옥산 용액 20ml 의 혼합물을, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 25% 암모니아수로 중화시켰다. 이것에 클로로포름을 첨가하여 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 감압 하에서 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 500mg (38%) 을 얻었다.

[0317]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.1-4.2 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 12.35 (1H, s)

MS (m/z) : 440 (M^{++2}), 438 (M^+)

[0318]

제조예 26

[0319]

5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-메틸-2-티오펜프로피온산에틸

[0320]

제조예 24 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0321]

MS (m/z) : 285 (M^+)

[0322]

제조예 27

[0323]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-6-티에노[2,3-d]피리미딘-6-프로피온산에틸

[0324]

[0325] 제조예 25 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 16 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 39 (3H, s), 2. 59 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 00 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 94 (2H, s), 4. 05 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 7 (3H, m), 12. 43 (1H, br s)

MS (m/z) : 426 (M^{++2}), 424 (M^+)

[0326]

[0327] 제조예 28

[0328] 5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-메틸-2-티오펜부티르산에틸

[0329] 제조예 24 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 1-1. 4 (6H, m), 1. 7-1. 9 (2H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 2-2. 4 (2H, m), 2. 60 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4. 0-4. 2 (2H, m), 4. 2-4. 4 (2H, m), 5. 91 (2H, br s)

MS (m/z) : 299 (M^+)

[0330]

[0331] 제조예 29

[0332] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-부티르산에틸

[0333] 제조예 25 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 17 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 7-1. 9 (2H, m), 2. 34 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 37 (3H, s), 2. 76 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3. 94 (2H, s), 4. 04 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 7 (3H, m), 12. 44 (1H, br s)

MS (m/z) : 440 (M^{++2}), 438 (M^+)

[0334]

[0335] 제조예 30

[0336] 5-아미노-3-트리플루오로메틸티오펜-2,4-디카르복실산디에틸

[0337] 제조예 24 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

MS (m/z) : 311 (M^+)

[0338]

[0339] 제조예 31

[0340] 2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-5-트리플루오로메틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0341] 제조예 25 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 04 (2H, s), 4. 36 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 3-7. 7 (3H, m), 13. 05 (1H, br s)

MS (m/z) : 452 (M^{++2}), 450 (M^+)

[0342]

[0343] 제조예 32

- [0344] 5-아미노-3-메톡시메틸티오펜-2,4-디카르복실산4-에틸2-메틸
- [0345] 제조예 24 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- [0346] MS (m/z) : 273 (M⁺)
- [0347] 제조예 33
- [0348] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메톡시메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산메틸
- [0349] 제조예 25 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.58 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.2-7.7 (3H, m), 12.48 (1H, br s)
- [0350] MS (m/z) : 414 (M⁺⁺²), 412 (M⁺)
- [0351] 이하, 제조예 1 과 동일하게 하여, 제조예 34 ~ 79 의 화합물을 합성하였다.
- [0352] 제조예 34
- [0353] 5-메틸-2-(2-나프틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- [0354] MS (m/z) : 364 (M⁺, base)
- [0355] 제조예 35
- [0356] 2-(2-메톡시카르보닐벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.82 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.34 (2H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.58 (1H, dt, J=1.5, 7.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.5, 7.7 Hz), 11.27 (1H, br s)
- [0357] MS (m/z) : 386 (M⁺), 354 (base)
- [0358] 제조예 36
- [0359] 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.83 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.44 (2H, s), 7.6-7.9 (2H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=4.6 Hz), 12.89 (1H, br s)
- [0360] MS (m/z) : 329 (M⁺, base)
- [0361] 제조예 37
- [0362] 2-벤즈히드릴-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.81 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=6.9 Hz), 5.52 (1H, s), 7.2-7.4 (10H, m), 12.87 (1H, br s)
- [0363] MS (m/z) : 404 (M⁺, base)
- [0364] 제조예 38

[0365] 2-(3-브로모-4-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 12.72 (1H, br s)

MS (m/z): 438 (M^{++2}), 436 (M^+ , base)

[0366]

제조예 39

[0367]

[0368] 2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 12.84 (1H, s)

MS (m/z): 432 (M^{++2}), 430 (M^+), 395 (base)

[0369]

제조예 40

[0370]

[0371] 2-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.6-7.8 (2H, m), 12.83 (1H, br s)

MS (m/z): 414 (M^+ , base)

[0372]

제조예 41

[0373]

[0374] 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.7-7.8 (1H, m), 7.9 (1H, dd, $J=1.9, 6.6\text{ Hz}$), 12.80 (1H, br s)

MS (m/z): 414 (M^+ , base)

[0375]

제조예 42

[0376]

[0377] 2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{ Hz}$), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 12.77 (1H, br s)

MS (m/z): 382 (M^{++2}), 380 (M^+ , base)

[0378]

제조예 43

[0379]

[0380] 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 11 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 21 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{ Hz}$), 7. 3-7. 4 (1H, m), 7. 4-7. 6 (1H, m), 12. 77 (1H, br s)

MS (m/z) : 382 (M^++2), 380 (M^+ , base)

[0381]

[0382] 제조예 44

[0383] 2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 06 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7. 26 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$), 7. 3-7. 5 (1H, m), 7. 52 (1H, dd, $J=2.7, 6.2\text{ Hz}$)

MS (m/z) : 382 (M^++2), 380 (M^+ , base)

[0384]

[0385] 제조예 45

[0386] 2-벤질-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 99 (2H, s), 4. 32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 4 (5H, m), 7. 92 (1H, s), 12. 92 (1H, br s)

MS (m/z) : 314 (M^+), 91 (base)

[0387]

[0388] 제조예 46

[0389] 2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 03 (2H, s), 4. 32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 36 (1H, dd, $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 66 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7. 92 (1H, s), 12. 89 (1H, br s)

MS (m/z) : 384 (M^++2), 382 (M^+ , base)

[0390]

[0391] 제조예 47

[0392] 5-메틸-2-(2-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 30 (3H, s), 2. 82 (3H, s), 3. 99 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 0-7. 2 (4H, m), 12. 73 (1H, s)

MS (m/z) : 342 (M^+)

[0393]

[0394] 제조예 48

[0395] 2-(3-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.2-7.3 (7H, m), 12.63 (1H, s)

MS (m/z): 434 (M^+)

[0396]

[0397] 제조예 49

[0398] 2-(4-에틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.76 (1H, br s)

MS (m/z): 356 (M^+)

[0399]

[0400] 제조예 50

[0401] 2-(4-이소프로필벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 2.84 (1H, sep, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 12.77 (1H, s)

MS (m/z): 370 (M^+)

[0402]

[0403] 제조예 51

[0404] 2-{3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질}-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.11 (2H, s), 12.81 (1H, s)

MS (m/z): 464 (M^+)

[0405]

[0406] 제조예 52

[0407] 2-(3,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.1-7.5 (3H, m), 12.76 (1H, s)

MS (m/z): 364 (M^+)

[0408]

[0409] 제조예 53

- [0410] 2-(2,5-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 06 (2H, s), 4. 28 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 1-7. 4 (3H, m), 12. 82 (1H, br s)
 MS (m/z): 364 (M^+)
- [0411] 제조예 54
- [0412] 제조예 54
- [0413] 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 4. 10 (2H, s), 4. 28 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 3-7. 5 (4H, m), 12. 89 (1H, br s)
 MS (m/z): 412 (M^+)
- [0414] 제조예 55
- [0415] 제조예 55
- [0416] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-3-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 32 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 86 (3H, s), 4. 31 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 72 (1H, dd, $J=3.1, 5.0\text{ Hz}$), 7. 8-7. 9 (1H, m), 8. 6-8. 7 (1H, m), 12. 71 (1H, s)
 MS (m/z): 320 (M^+)
- [0417] 제조예 56
- [0418] 제조예 56
- [0419] 2-(4-히드록시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 80 (3H, s), 3. 82 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6. 71 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 14 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9. 32 (1H, s), 12. 70 (1H, s)
 MS (m/z): 344 (M^+)
- [0420] 제조예 57
- [0421] 제조예 57
- [0422] 2-(5-브로모-2-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 82 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 4. 00 (2H, s), 4. 29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6. 97 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 4-7. 5 (2H, m), 12. 68 (1H, br s)
 MS (m/z): 438 (M^++2), 436 (M^+)
- [0423] 제조예 58
- [0424] 제조예 58

[0425] 2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 8 1 (3H, s), 4. 1 2 (2H, s), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 0 - 7. 7 (3H, m), 1 2. 7 9 (1H, b r s)

[0426] MS (m/z) : 4 1 4 (M^+)

[0427] 제조예 59

[0428] 2-(2-에톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 1 8 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 2 9 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 8 2 (3H, s), 3. 9 4 (2H, s), 3. 9 5 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4. 2 8 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6. 8 - 6. 9 (2H, m), 7. 1 - 7. 3 (2H, m), 1 2. 7 4 (1H, b r s).

[0429] MS (m/z) : 3 7 2 (M^+).

[0430] 제조예 60

[0431] 5-메틸-4-옥소-2-페닐-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 2 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2. 8 7 (3H, s), 4. 3 2 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7. 5 - 7. 7 (3H, m), 8. -1 - 8. 2 (2H, m), 1 2. 8 0 (1H, s)

[0432] MS (m/z) : 3 1 4 (M^+)

[0433] 제조예 61

[0434] 5-메틸-4-옥소-2-페녹시-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 2 7 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 8 0 (3H, s), 4. 2 6 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 2 - 7. 6 (5H, m), 1 3. 0 3 (1H, s)

[0435] MS (m/z) : 3 3 0 (M^+)

[0436] 제조예 62

[0437] 2-(4-부톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0. 9 2 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 3 0 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1. 4 1 (2H, s e x, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 6 7 (2H, q u i n, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 8 0 (3H, s), 3. 8 7 (2H, s), 3. 9 3 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6. 8 7 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 2 5 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 1 2. 7 3 (1H, s)

[0438] MS (m/z) : 4 0 0 (M^+)

[0439] 제조예 63

[0440] 2-(4-tert-부틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 12.76 (1H, br s)

[0441] MS (m/z) : 384 (M^+)

[0442] 제조예 64

[0443] 2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.81 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.1-7.2 (2H, m), 7.76 (1H, s), 12.77 (1H, br s)

[0444] MS (m/z) : 414 (M^+)

[0445] 제조예 65

[0446] 2-(2,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.1-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.87 (1H, br s)

[0447] MS (m/z) : 364 (M^+)

[0448] 제조예 66

[0449] 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 12.89 (1H, br s)

[0450] MS (m/z) : 380 (M^+)

[0451] 제조예 67

[0452] 2-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.77 (1H, br s)

[0453] MS (m/z) : 364 (M^+)

[0454] 제조예 68

[0455] 5-메틸-4-옥소-2-페닐아미노-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 7
1 (3H, s), 4. 2 5 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7. 3-7. 4 (2H, m), 7.
5-7. 6 (3H, m)

[0456] MS (m/z) : 3 2 9 (M^+)

[0457] 제조예 69

[0458] 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸티오벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2. 8
3 (3H, s), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4. 3 3 (2H, s), 7. 4-
7. 6 (4H, m), 1 2. 8 2 (1H, s)

[0459] MS (m/z) : 4 2 8 (M^+)

[0460] 제조예 70

[0461] 5-메틸-4-옥소-2-(2,3,5-트리플루오로벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 8
2 (3H, s), 4. 1 2 (2H, s), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7. 1-
7. 3 (1H, m), 7. 4-7. 6 (1H, m), 1 2. 8 2 (1H, s)

[0462] MS (m/z) : 3 8 2 (M^+)

[0463] 제조예 71

[0464] 5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 8
1 (3H, s), 4. 0 1 (2H, s), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7. 3 3
(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7. 4 9 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 1 2. 7 9 (1
H, b r s)

[0465] MS (m/z) : 4 1 2 (M^+)

[0466] 제조예 72

[0467] 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 8
1 (3H, s), 4. 0 4 (2H, s), 4. 2 9 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7. 2-
7. 5 (4H, m)

[0468] MS (m/z) : 4 1 2 (M^+)

[0469] 제조예 73

[0470] 2-(2-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 7.2-7.3 (9H, m), 12.62 (1H, br s)

MS (m/z): 434 (M^+)

[0471]

[0472] 제조예 74

[0473] 5-메틸-2-(4-메틸티오벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.2-7.4 (4H, m)

MS (m/z): 374 (M^+)

[0474]

[0475] 제조예 75

[0476] 2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.83 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.3-7.5 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 12.83 (1H, s)

MS (m/z): 414 (M^+)

[0477]

[0478] 제조예 76

[0479] 2-(3-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.2-7.4 (4H, m), 7.92 (1H, s), 12.91 (1H, br s)

MS (m/z): 348 (M^+)

[0480]

[0481] 제조예 77

[0482] 4-옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 7.92 (1H, s), 12.91 (1H, br s)

MS (m/z): 320 (M^+)

[0483]

[0484] 제조예 78

[0485] 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 83 (2H, q u i n, $J=7.5\text{ Hz}$), 2. 2-2. 3 (4H, m), 3. 44 (2H, s), 4. 33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5. 4-5. 5 (1H, m), 7. 92 (1H, s), 12. 70 (1H, b r s)

MS (m/z) : 304 (M^+)

[0486]

[0487] 제조예 79

[0488] 4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 12 (2H, s), 4. 32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 5-7. 6 (4H, m), 7. 92 (1H, s), 12. 91 (1H, b r s)

MS (m/z) : 382 (M^+)

[0489]

[0490] 제조예 80

[0491] 4-클로로-2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0492] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 3.00g 과 옥시염화인 37ml 를 혼합하고, N,N-디메틸아닐린 1.4ml 를 첨가하여 90°C 에서 4 시간 교반하였다. 반응액을 얼음에 부어 3 시간 교반 하고, 석출된 결정을 여과 채취하여 물로 세정하였다. 통풍 건조시켜, 표제 화합물 3.05g 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 02 (3H, s), 4. 26 (2H, s), 4. 41 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 23 (1H, d d, $J=1.9, 8.1\text{ Hz}$), 7. 37 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7. 48 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$)

MS (m/z) : 416 (M^++2), 414 (M^+), 159 (b a s e)

[0493]

[0494] 제조예 81

[0495] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0496] 4-클로로-2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 1.23g, 티오우레아 594mg 및 에탄올 50ml 의 혼합물을 실온에서 35 시간 교반하였다. 물 50ml 를 첨가하여 30 분간 교반한 후, 결정을 여과 채취하여, 물로 세정하였다. 통풍 건조시켜, 표제 화합물 1.15g 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 06 (3H, s), 4. 13 (2H, s), 4. 31 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 35 (1H, d d, $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 67 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 14. 00 (1H, b r s)

MS (m/z) : 414 (M^++2), 412 (M^+), 383 (b a s e)

[0497]

[0498] 제조예 82

[0499] 2-(3-브로모벤질)-4-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0500] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3. 02 (3H, s), 4. 28 (2H, s), 4. 31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7. 17 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7. 2-7. 4 (2H, m), 7. 5-7. 6 (1H, m)

MS (m/z): 426 (M^{+2}), 424 (M^+), 169 (base)

[0501]

[0502] 제조예 83

[0503] 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0504] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3. 07 (3H, s), 4. 12 (2H, s), 4. 31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7. 2-7. 4 (2H, m), 7. 4-7. 5 (1H, m), 7. 5-7. 7 (1H, m), 14. 02 (1H, br s)

MS (m/z): 424 (M^{+2}), 422 (M^+), 395 (base)

[0505]

[0506] 제조예 84

[0507] 4-클로로-5-메틸-2-(티오펜-2-일메틸)티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0508] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3. 02 (3H, s), 4. 41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4. 52 (2H, s), 6. 94 (1H, dd, $J=3.5, 5.0\text{Hz}$), 7. 0-7. 1 (1H, m), 7. 19 (1H, dd, $J=1.3, 5.0\text{Hz}$)

MS (m/z): 352 (M^+), 97 (base)

[0509]

[0510] 제조예 85

[0511] 5-메틸-2-(티오펜-2-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0512] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3. 07 (3H, s), 4. 32 (2H, s), 4. 32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6. 99 (1H, dd, $J=3.5, 5.0\text{Hz}$), 7. 05 (1H, dd, $J=1.2, 3.5\text{Hz}$), 7. 43 (1H, dd, $J=1.2, 5.0\text{Hz}$), 14. 05 (1H, br s)

MS (m/z): 350 (M^+), 97 (base)

[0513]

[0514] 제조예 86

[0515] 4-클로로-5-메틸-2-(티오펜-3-일메틸)티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0516] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 0 2 (3H, s), 4. 3 4 (2H, s), 4. 4 1 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 1 3 (1H, dd, $J=1.2, 5.0\text{ Hz}$), 7. 1-7. 3 (2H, m)

MS (m/z) : 3 5 4 (M^{++2}), 3 5 2 (M^+), 9 7 (base)

[0517]

[0518] 제조예 87

[0519] 5-메틸-2-(티오펜-3-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0520] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 1 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 0 7 (3H, s), 4. 1 1 (2H, s), 4. 3 1 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7. 1 0 (1H, dd, $J=1.2, 5.0\text{ Hz}$), 7. 3-7. 4 (1H, m), 7. 4-7. 6 (1H, m), 1 3. 9 9 (1H, br s)

MS (m/z) : 3 5 0 (M^+), 9 7 (base)

[0521]

[0522] 제조예 88

[0523] 4-클로로-2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0524] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 5 -1. 7 (4H, m), 1. 9-2. 1 (4H, m), 3. 0 3 (3H, s), 3. 6 4 (2H, s), 4. 4 1 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5. 4-5. 5 (1H, m)

MS (m/z) : 3 5 2 (M^{++2}), 3 5 0 (M^+), 3 0 8 (base)

[0525]

[0526] 제조예 89

[0527] 2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0528] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 1 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 4 -1. 7 (4H, m), 1. 8-2. 1 (4H, m), 3. 0 7 (3H, s), 3. 3 9 (2H, s), 4. 3 2 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5. 4-5. 6 (1H, m), 1 3. 7 7 (1H, br s)

MS (m/z) : 3 4 8 (M^+ , base)

[0529]

[0530] 제조예 90

[0531] 2-벤질-4-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0532] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 0 1 (3H, s), 4. 3 2 (2H, s), 4. 4 0 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 1-7. 5 (5H, m)

MS (m/z) : 3 4 5 (M^+), 9 1 (base)

[0533]

- [0534] 제조예 91
- [0535] 2-벤질-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- [0536] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 0 6 (3H, s), 4. 1 1 (2H, s), 4. 3 1 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7. 2 - 7. 4 (5H, m), 14. 0 3 (1H, br s)
- MS (m/z) : 3 4 4 (M^+), 3 1 5 (base)
- [0537]
- [0538] 제조예 92
- [0539] 4-클로로-2-(3-클로로벤질)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- [0540] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 0 2 (3H, s), 4. 2 9 (2H, s), 4. 3 1 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 1 - 7. 3 (3H, m), 7. 3 - 7. 4 (1H, m)
- MS (m/z) : 3 8 0 (M^+), 1 2 5 (base)
- [0541]
- [0542] 제조예 93
- [0543] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- [0544] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 0 6 (3H, s), 4. 1 3 (2H, s), 4. 3 1 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2 - 7. 5 (4H, m), 14. 0 2 (1H, br s)
- MS (m/z) : 3 8 0 (M^{++2}), 3 7 8 (M^+), 3 4 9 (base)
- [0545]
- [0546] 제조예 94
- [0547] 4-클로로-2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸
- [0548] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3. 0 2 (3H, s), 4. 2 6 (2H, s), 4. 4 1 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 0 6 (1H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7. 2 - 7. 3 (1H, m), 7. 4 3 (1H, dd, $J=2.3, 6.9\text{ Hz}$)
- MS (m/z) : 4 0 0 (M^{++2}), 3 9 8 (M^+), 1 4 3 (base)
- [0549]
- [0550] 제조예 95
- [0551] 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0552] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.06 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.3-7.5 (2H, m), 7.5-7.7 (1H, m), 14.00 (1H, br s)

MS (m/z) : 398 (M^{++2}), 396 (M^+), 367 (base)

[0553]

[0554] 제조예 96

[0555] 4-클로로-5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸벤질)티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0556] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.02 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.3-7.6 (3H, m), 7.67 (1H, s)

MS (m/z) : 414 (M^+), 159 (base)

[0557]

[0558] 제조예 97

[0559] 5-메틸-4-티옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0560] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.06 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.5-7.7 (3H, m), 7.78 (1H, s), 14.05 (1H, br s)

MS (m/z) : 412 (M^+), 383 (base)

[0561]

[0562] 제조예 98

[0563] 4-클로로-2-(3,4-디클로로벤질)티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0564] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.29 (2H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.2-7.3 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s)

[0565]

[0566] 제조예 99

[0567] 2-(3,4-디클로로벤질)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0568] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.16 (2H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.06 (1H, s), 14.27 (1H, br s)

MS (m/z) : 400 (M^{++2}), 398 (M^+ , base)

[0569]

[0570] 제조예 100

[0571] 2-벤질-4-클로로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0572] 제조예 80 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 2 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 3 5 (2H, s), 4. 4 3 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 5 (5H, m), 8. 0 4 (1H, s)

[0573] MS (m/z) : 3 3 1 (M^+-1), 9 1 (base)

[0574] 제조예 101

[0575] 2-벤질-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0576] 제조예 81 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 2 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 1 3 (2H, s), 4. 3 4 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 2-7. 4 (5H, m), 8. 0 6 (1H, s), 1 4. 3 0 (1H, br s)

[0577] MS (m/z) : 3 3 0 (M^+ , base)

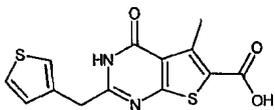
[0578] 제조예 102

[0579] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸

[0580] 제조예 93 의 화합물을, 이하와 같이 하여 다른 방법으로 제조하였다. 즉, 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 5.007g, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설피드 4.913g 및 디옥산 125ml 의 혼합물을 4 시간 30 분 가열 환류시켰다. 반응액에 물 5ml 및 1N 수산화나트륨 수용액 24.2ml 를 첨가하여 교반하고, 추가로 물을 100ml 첨가하여 병행시키고, 석출된 결정을 여과 채취하여 물로 세정하였다. 통풍 건조시켜, 표제 화합물 5.415g 을 얻었다.

[0581] 실시예 1

[0582] 5-메틸-4-티옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0583]

[0584] 제조예 1 에서 합성한 5-메틸-4-티옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 379mg, 1N 수산화나트륨 수용액 3.4ml 및 에탄올 2.2ml 의 혼합물을 2 시간 가열 환류시켰다. 반응액을 방랭시킨 후 얼음에 붓고 희염산에 의해 산성으로 한 후, 석출된 결정을 여과 채취하였다. 결정을 수세한 후, 감압 가열 하에서 건조시켜, 5-메틸-4-티옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 320mg 을 얻었다.

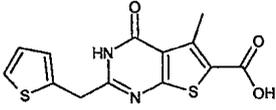
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 7 9 (3H, s), 3. 9 6 (2H, s), 7. 0-7. 6 (3H, m), 1 2. 6 9 (1H, br s), 1 3. 3 2 (1H, br s)

[0585] MS (m/z) : 3 0 6 (M^+)

[0586] 이하, 실시예 1 과 동일하게 하여, 실시예 2 ~ 68 의 화합물을 합성하였다.

[0587] 실시예 2

[0588] 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0589]

[0590] 제조예 2 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 7 9 (3 H, s), 4. 1 7 (2 H, s), 6.

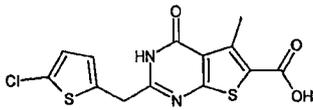
9 - 7. 5 (3 H, m), 1 2. 7 5 (1 H, b r s), 1 3. 3 5 (1 H, b r s)

MS (m/z) : 3 0 6 (M⁺)

[0591]

[0592] 실시예 3

[0593] 2-(5-클로로티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0594]

[0595] 제조예 3 에서 합성한 2-(5-클로로티오펜-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 7 9 (3 H, s), 4. 1 3 (2 H, s), 6.

9 1 (1 H, d, J = 3. 9 H z), 6. 9 8 (1 H, d, J = 3. 9 H z), 1 2. 7 4

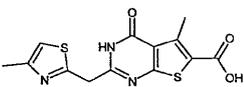
(1 H, b r s), 1 3. 3 7 (1 H, b r s)

MS (m/z) : 3 4 2 (M⁺⁺²), 3 4 0 (M⁺)

[0596]

[0597] 실시예 4

[0598] 5-메틸-2-(4-메틸티아졸-2-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0599]

[0600] 제조예 4 에서 합성한 5-메틸-2-(4-메틸티아졸-2-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 3 2 (3 H, d, J = 0. 8 H z), 2. 8

1 (3 H, s), 4. 3 6 (2 H, s), 7. 2 1 (1 H, d, J = 0. 8 H z), 1 2. 8

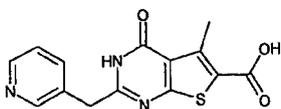
0 (1 H, b r s), 1 3. 3 7 (1 H, b r s)

MS (m/z) : 3 2 1 (M⁺)

[0601]

[0602] 실시예 5

[0603] 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0604]

[0605] 제조예 36 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

MS (m/z) : 301 (M⁺), 257 (base)

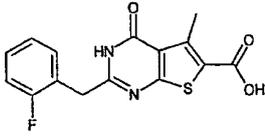
[0606]

실시예 6

[0607]

2-(2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[0608]



[0609]

제조예 5 에서 합성한 2-(2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[0610]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.80 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.1-7.5 (4H, m), 12.74 (1H, br s), 13.35 (1H, br s)

[0611]

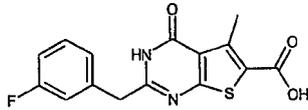
MS (m/z) : 318 (M⁺)

[0612]

실시예 7

[0613]

2-(3-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0614]

제조예 6 에서 합성한 2-(3-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[0615]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.0-7.5 (4H, m), 12.74 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0616]

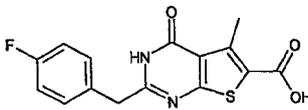
MS (m/z) : 318 (M⁺)

[0617]

실시예 8

[0618]

2-(4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0619]

제조예 6 과 동일하게 하여 합성한 2-(4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[0620]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 12.72 (1H, s)

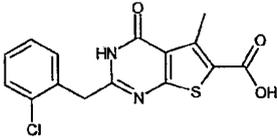
[0621]

MS (m/z) : 318 (M⁺, base)

[0622]

실시예 9

[0623] 2-(2-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0624]

[0625] 제조예 7 과 동일하게 하여 합성한 2-(2-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.

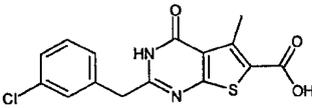
3-7.5 (4H, m), 12.76 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 ($M^+ + 2$), 334 (M^+)

[0626]

[0627] 실시예 10-a)

[0628] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0629]

[0630] 제조예 7 에서 합성한 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.

2-7.4 (3H, m), 7.45 (1H, s), 12.72 (1H, br s), 13.3

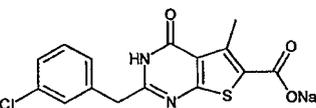
3 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 ($M^+ + 2$), 334 (M^+)

[0631]

[0632] 실시예 10-b)

[0633] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산나트륨염



[0634]

[0635] 상기 실시예 10-a) 에서 합성한 화합물의 나트륨염을 얻었다.

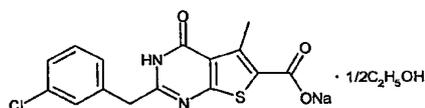
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.73 (3H, s), 3.92 (2H, s), 7.

2-7.4 (3H, m), 7.44 (1H, s), 12.34 (1H, br s)

[0636]

[0637] 실시예 10-c)

[0638] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산나트륨염 · 1/2 에탄올화물



[0639]

[0640] 상기 실시예 10-a) 에서 합성한 화합물의 나트륨염 · 1/2 에탄올화물을 얻었다.

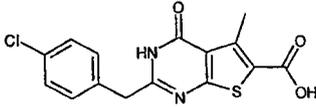
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.06 (1.5H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.44 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.92 (2H, s), 4.34 (0.5H, br s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.44 (1H, s), 12.32 (1H, br s)

[0641]

[0642] (하선부는 에탄올 유래의 피크)

[0643] 실시예 11

[0644] 2-(4-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0645]

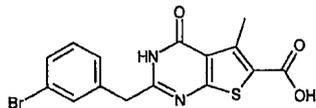
[0646] 제조예 7 과 동일하게 하여 합성한 2-(4-클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 3.96 (2H, s), 7.3-7.5 (4H, m), 12.71 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)
MS (m/z) : 336 (M^{++2}), 334 (M^+)

[0647]

[0648] 실시예 12

[0649] 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0650]

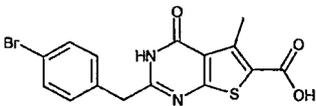
[0651] 제조예 11 에서 합성한 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.2-7.7 (4H, m), 12.71 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)
MS (m/z) : 380 (M^{++2}), 378 (M^+)

[0652]

[0653] 실시예 13

[0654] 2-(4-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0655]

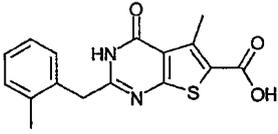
[0656] 제조예 12 에서 합성한 2-(4-브로모벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.78 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.2-7.6 (4H, m), 12.67 (1H, br s)
MS (m/z) : 380 (M^{++2}), 378 (M^+)

[0657]

[0658] 실시예 14

[0659] 5-메틸-2-(2-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0660]

[0661] 제조예 47 에서 합성한 5-메틸-2-(2-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 2 9 (3H, s), 2. 8 0 (3H, s), 3.

9 8 (2H, s), 7. 1-7. 2 (4H, m), 12. 6 7 (1H, b r s), 13. 3

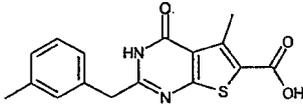
1 (1H, b r s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

[0662]

[0663] 실시예 15

[0664] 5-메틸-2-(3-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0665]

[0666] 제조예 13 에서 합성한 5-메틸-2-(3-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 2 8 (3H, s), 2. 7 9 (3H, s), 3.

9 1 (2H, s), 7. 0-7. 3 (4H, m), 12. 6 9 (1H, b r s), 13. 3

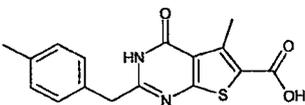
2 (1H, b r s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

[0667]

[0668] 실시예 16

[0669] 5-메틸-2-(4-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0670]

[0671] 제조예 14 에서 합성한 5-메틸-2-(4-메틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 2 6 (3H, s), 2. 7 8 (3H, s), 3.

9 0 (2H, s), 7. 0-7. 3 (4H, m), 12. 6 8 (1H, b r s), 13. 3

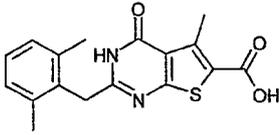
1 (1H, b r s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

[0672]

[0673] 실시예 17

[0674] 2-(2,6-디메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0675]

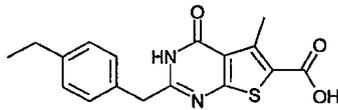
[0676] 제조예 14 와 동일하게 하여 합성한 2-(2,6-디메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.24 (6H, s), 2.80 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.0-7.1 (3H, m), 12.70 (1H, br s), 13.25 (1H, br s)

[0677] MS (m/z) : 328 (M^+)

[0678] 실시예 18

[0679] 2-(4-에틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0680]

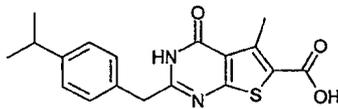
[0681] 제조예 49 에서 합성한 5-메틸-2-(4-에틸벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.56 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.70 (1H, br s), 13.32 (1H, br s)

[0682] MS (m/z) : 328 (M^+)

[0683] 실시예 19

[0684] 2-(4-이소프로필벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0685]

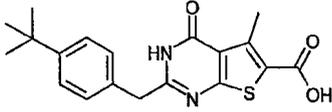
[0686] 제조예 50 에서 합성한 5-메틸-2-(4-이소프로필벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 2.85 (1H, sep, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.90 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.69 (1H, br s), 13.32 (1H, br s)

[0687] MS (m/z) : 342 (M^+)

[0688] 실시예 20

[0689] 2-(4-tert-부틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0690]

[0691] 제조예 63 에서 합성한 2-(4-tert-부틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에
 티로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 2 4 (9H, s), 2. 7 5 (3H, s), 3.

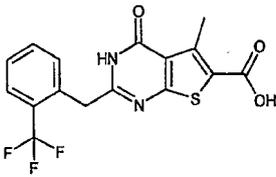
8 7 (2H, s), 7. 2 - 7. 4 (4H, m), 12. 4 5 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 5 6 (M⁺)

[0692]

[0693] 실시예 21

[0694] 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0695]

[0696] 제조예 15 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르
 복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 8 0 (3H, s), 4. 2 3 (2H, s), 7.

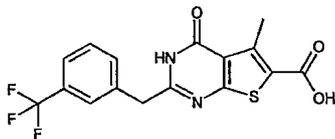
4 - 7. 8 (4H, m), 12. 7 7 (1H, b r s), 13. 3 2 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 6 8 (M⁺)

[0697]

[0698] 실시예 22

[0699] 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0700]

[0701] 제조예 16 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르
 복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 7 9 (3H, s), 4. 0 8 (2H, s), 7.

5 - 7. 7 (3H, m), 7. 7 6 (1H, s), 12. 7 5 (1H, b r s), 13. 3

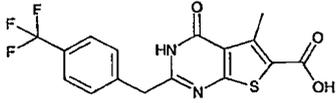
4 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 6 8 (M⁺)

[0702]

[0703] 실시예 23

[0704] 5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0705]

[0706] 제조예 17 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.

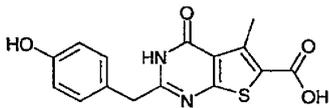
5-7.8 (4H, m), 12.77 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z) : 368 (M^+)

[0707]

[0708] 실시예 24

[0709] 2-(4-히드록시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0710]

[0711] 제조예 56 에서 합성한 2-(4-히드록시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.

6-6.7 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 9.31 (1H, br s), 12.

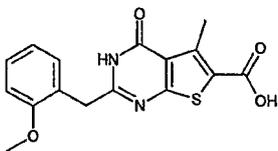
63 (1H, br s), 13.31 (1H, br s)

MS (m/z) : 316 (M^+)

[0712]

[0713] 실시예 25

[0714] 2-(2-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0715]

[0716] 제조예 59 와 동일하게 하여 합성한 2-(2-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.

93 (2H, s), 6.8-7.0 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.16 (1H, dd, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.2-7.3 (1H, m), 12.

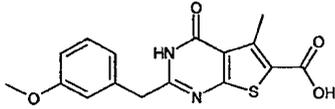
58 (1H, s)

MS (m/z) : 330 (M^+), 299 (base)

[0717]

[0718] 실시예 26

[0719] 2-(3-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0720]

[0721] 제조예 59 와 동일하게 하여 합성한 2-(3-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 7 8 (3H, s), 3. 7 3 (3H, s), 3. 9 0 (2H, s), 6. 8 2 (1H, dd, $J=1. 9, 8. 1\text{ Hz}$), 6. 9 0 (1H, d, $J=7. 4\text{ Hz}$), 6. 9 4 (1H, s), 7. 2 3 (1H, t, $J=7. 7\text{ Hz}$), 1 2. 6 4 (1H, br s)

[0722]

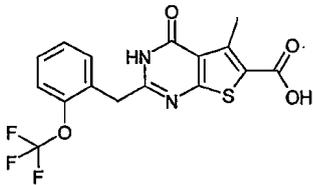
MS (m/z) : 330 (M^+ , base)

[0723]

실시예 27

[0724]

5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0725]

[0726] 제조예 54 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 8 0 (3H, s), 4. 0 9 (2H, s), 7. 3 - 7. 5 (4H, m), 1 2. 7 8 (1H, br s), 1 3. 3 2 (1H, br s)

MS (m/z) : 384 (M^+)

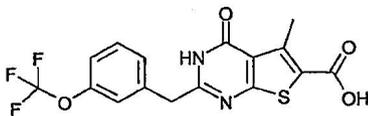
[0727]

[0728]

실시예 28

[0729]

5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0730]

[0731] 제조예 72 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 7 9 (3H, s), 4. 0 3 (2H, s), 7. 2 - 7. 3 (1H, m), 7. 3 - 7. 4 (2H, m), 7. 4 - 7. 5 (1H, m), 1 2. 3 3 (1H, br s)

MS (m/z) : 384 (M^+)

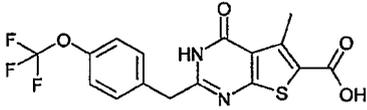
[0732]

[0733]

실시예 29

[0734]

5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0735]

[0736] 제조예 71 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

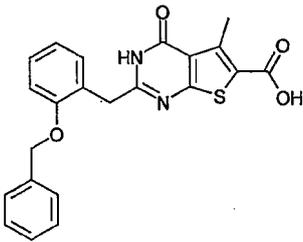
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 7 8 (3H, s), 4. 0 0 (2H, s), 7. 3 3 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 7. 4 8 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 1 2. 7 1 (1H, b r s), 1 3. 3 2 (1H, b r s)

[0737]

MS (m/z) : 3 8 4 (M^+)

[0738] 실시예 30

[0739] 2-(2-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0740]

[0741] 제조예 73 에서 합성한 2-(2-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

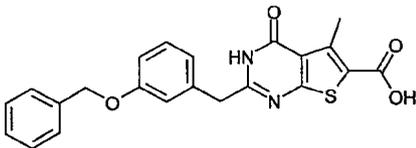
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 8 1 (3H, s), 4. 0 0 (2H, s), 5. 1 2 (2H, s), 6. 9 - 7. 0 (1H, m), 7. 0 2 (1H, d, $J=7. 7\text{ Hz}$), 7. 2 - 7. 3 (3H, m), 7. 3 - 7. 4 (2H, m), 7. 5 2 (2H, d, $J=7. 3\text{ Hz}$), 1 2. 3 3 (1H, b r s)

[0742]

MS (m/z) : 4 0 6 (M^+)

[0743] 실시예 31

[0744] 2-(3-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0745]

[0746] 제조예 48 에서 합성한 2-(3-벤질옥시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

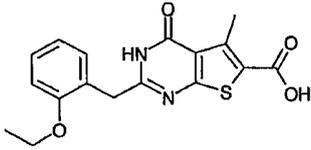
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 7 9 (3H, s), 3. 9 1 (2H, s), 5. 0 8 (2H, s), 6. 8 - 7. 5 (9H, m), 1 2. 7 0 (1H, b r s), 1 3. 3 2 (1H, b r s)

[0747]

MS (m/z) : 4 0 6 (M^+)

[0748] 실시예 32

[0749] 2-(2-에톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0750]

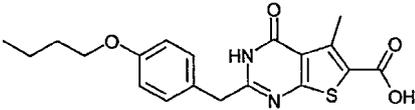
[0751] 제조예 59 에서 합성한 2-(2-에톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 18 (3H, t, J=7. 0Hz), 2. 80 (3H, s), 3. 94 (2H, s), 3. 96 (2H, q, J=7. 0Hz), 6. 8-6. 9 (2H, m), 7. 1-7. 2 (2H, m), 12. 58 (1H, br s), 13. 28 (1H, br s)

[0752] MS (m/z) : 344 (M⁺)

[0753] 실시예 33

[0754] 2-(4-부톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0755]

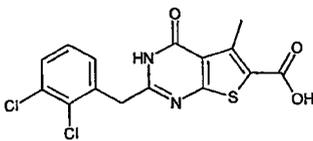
[0756] 제조예 62 에서 합성한 2-(4-부톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0. 92 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 4-1. 5 (2H, m), 1. 6-1. 7 (2H, m), 2. 78 (3H, s), 3. 86 (2H, s), 3. 93 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 8-6. 9 (2H, m), 7. 2-7. 3 (2H, m), 12. 67 (1H, br s), 13. 31 (1H, br s)

[0757] MS (m/z) : 372 (M⁺)

[0758] 실시예 34

[0759] 2-(2,3-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0760]

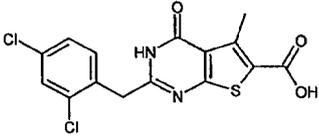
[0761] 제조예 8 에서 합성한 2-(2,3-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 80 (3H, s), 4. 21 (2H, s), 7. 3-7. 7 (3H, m), 12. 77 (1H, br s), 13. 33 (1H, br s)

[0762] MS (m/z) : 370 (M⁺⁺²), 368 (M⁺)

[0763] 실시예 35

[0764] 2-(2,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0765]

[0766] 제조예 9 에서 합성한 2-(2,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에
 티로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 8 0 (3 H, s), 4. 1 4 (2 H, s), 7.

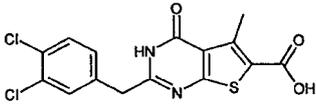
3 - 7. 7 (3 H, m), 1 2. 7 7 (1 H, b r s), 1 3. 3 3 (1 H, b r s)

MS (m/z) : 3 7 0 ($\text{M}^+ + 2$), 3 6 8 (M^+)

[0767]

[0768] 실시예 36-a)

[0769] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0770]

[0771] 제조예 10 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산
 에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 7 9 (3 H, s), 3. 9 9 (2 H, s), 7.

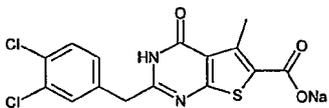
3 - 7. 7 (3 H, m), 1 2. 7 1 (1 H, b r s), 1 3. 3 3 (1 H, b r s)

MS (m/z) : 3 7 0 ($\text{M}^+ + 2$), 3 6 8 (M^+)

[0772]

[0773] 실시예 36-b)

[0774] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산나트륨염



[0775]

[0776] 상기 실시예 36-a) 에서 합성한 화합물의 나트륨염을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 7 3 (3 H, s), 3. 9 3 (2 H, s), 7.

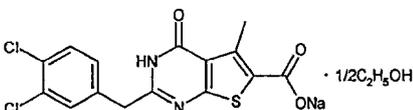
3 4 (1 H, d d, $J = 1. 9, 8. 5 \text{ Hz}$), 7. 5 9 (1 H, d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$),

7. 6 4 (1 H, d, $J = 1. 9 \text{ Hz}$), 1 2. 3 1 (1 H, b r s)

[0777]

[0778] 실시예 36-c)

[0779] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산나트륨염 · 1/2 에탄올화
 물



[0780]

[0781] 상기 실시예 36-a) 에서 합성한 화합물의 나트륨염 · 1/2 에탄올화물을 얻었다.

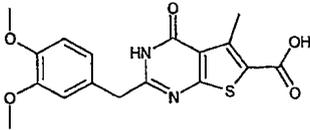
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.06 (1.5H, t, J=7.0Hz), 2.73 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.34 (0.5H, br t), 7.34 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.59 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, d, J=1.9Hz), 12.31 (1H, br s)

[0782]

[0783] (하선부는 에탄올 유래의 피크)

[0784] 실시예 37

[0785] 2-(3,4-디메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0786]

[0787] 제조예 59 와 동일하게 하여 합성한 2-(3,4-디메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

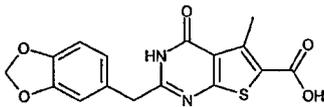
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=2.0Hz), 12.63 (1H, s)

MS (m/z): 360 (M^+ , base)

[0788]

[0789] 실시예 38

[0790] 5-메틸-2-(3,4-메틸렌디옥시벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0791]

[0792] 제조예 59 와 동일하게 하여 합성한 5-메틸-2-(3,4-메틸렌디옥시벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

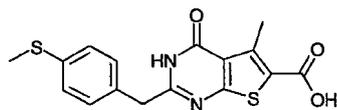
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 6.98 (1H, s)

MS (m/z): 344 (M^+ , base)

[0793]

[0794] 실시예 39

[0795] 5-메틸-2-(4-메틸티오벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0796]

[0797] 제조예 74 에서 합성한 5-메틸-2-(4-메틸티오벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

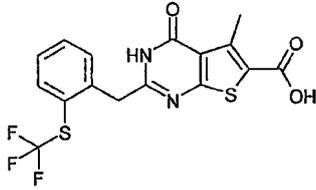
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.44 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 12.51 (1H, br s), 12.69 (1H, br s)

MS (m/z): 346 (M^+)

[0798]

[0799] 실시예 40

[0800] 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸티오벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0801]

[0802] 제조예 69 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(2-트리플루오로메틸티오벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

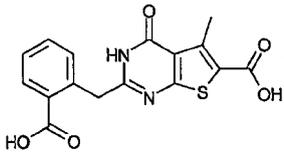
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 12.77 (1H, br s), 13.32 (1H, br s)

MS (m/z): 400 (M^+)

[0803]

[0804] 실시예 41

[0805] 2-(2-카르복시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0806]

[0807] 제조예 35 에서 합성한 2-(2-메톡시카르보닐벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

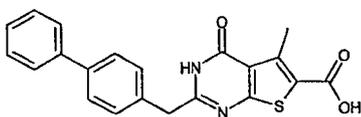
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.55 (1H, dt, $J=1.5, 7.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=1.5, 7.7\text{ Hz}$), 12.62 (1H, br s), 13.04 (1H, br s)

MS (m/z): 344 (M^+), 326 (base)

[0808]

[0809] 실시예 42

[0810] 2-(비페닐-4-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0811]

[0812] 제조예 37 과 동일하게 하여 합성한 2-(비페닐-4-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-

카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

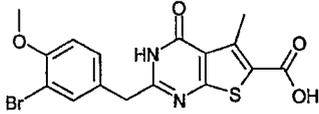
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.78 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 12.77 (1H, s)

MS (m/z) : 376 (M^+ , base)

[0813]

[0814] 실시예 43

[0815] 2-(3-브로모-4-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0816]

[0817] 제조예 38 에서 합성한 2-(3-브로모-4-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

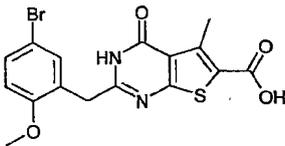
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=1.9, 8.5\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.67 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

MS (m/z) : 410 (M^++2), 408 (M^+), 183 (base)

[0818]

[0819] 실시예 44

[0820] 2-(5-브로모-2-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0821]

[0822] 제조예 57 에서 합성한 2-(5-브로모-2-메톡시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

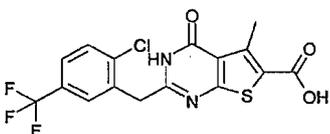
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.4-7.5 (2H, m), 12.62 (1H, br s), 13.31 (1H, br s)

MS (m/z) : 410 (M^++2), 408 (M^+)

[0823]

[0824] 실시예 45

[0825] 2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0826]

[0827] 제조예 39 에서 합성한 2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미

딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

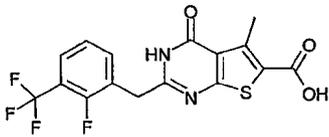
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.72 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 12.80 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

MS (m/z) : 404 (M^++2), 402 (M^+), 367 (base)

[0828]

[0829] 실시예 46

[0830] 2-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0831]

[0832] 제조예 40 에서 합성한 2-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

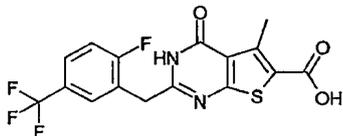
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.3-7.5 (1H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 12.78 (1H, s), 13.33 (1H, s)

MS (m/z) : 386 (M^+)

[0833]

[0834] 실시예 47

[0835] 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0836]

[0837] 제조예 41 에서 합성한 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

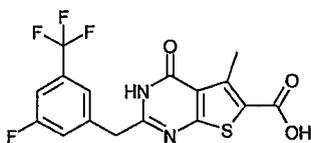
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.45 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.7-7.8 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J=2.1, 6.7\text{ Hz}$), 12.77 (1H, br s), 13.36 (1H, br s)

MS (m/z) : 386 (M^+ , base)

[0838]

[0839] 실시예 48

[0840] 2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0841]

[0842] 제조예 58 에서 합성한 2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.

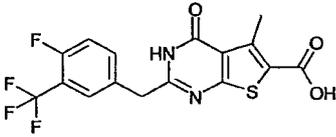
5-7.6 (3H, m), 12.76 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M^+)

[0843]

[0844] 실시예 49

[0845] 2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0846]

[0847] 제조예 64 에서 합성한 2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.

4-7.5 (1H, m), 7.6-7.8 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 12.

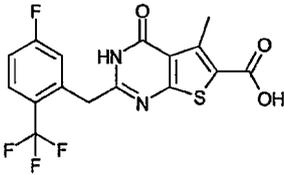
73 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M^+)

[0848]

[0849] 실시예 50

[0850] 2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0851]

[0852] 제조예 75 에서 합성한 2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.

3-7.5 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 12.76 (1H, s), 13.3

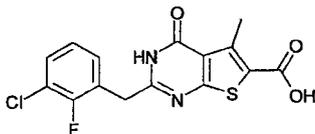
5 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M^+)

[0853]

[0854] 실시예 51

[0855] 2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0856]

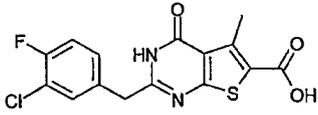
[0857] 제조예 42 에서 합성한 2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 12.76 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)
 MS (m/z) : 354 (M^{++2}), 352 (M^+), 143 (base)

[0858]

[0859] 실시예 52

[0860] 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0861]

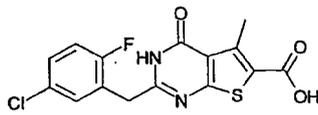
[0862] 제조예 43 에서 합성한 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.5-7.7 (1H, m), 12.69 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)
 MS (m/z) : 354 (M^{++2}), 352 (M^+), 183 (base)

[0863]

[0864] 실시예 53

[0865] 2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0866]

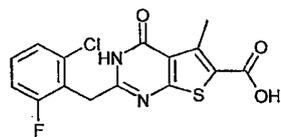
[0867] 제조예 44 에서 합성한 2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 12.76 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)
 MS (m/z) : 354 (M^{++2}), 352 (M^+), 143 (base)

[0868]

[0869] 실시예 54

[0870] 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0871]

[0872] 제조예 66 에서 합성한 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

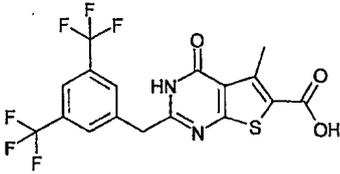
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 12.84 (1H, br s), 13.32 (1H, br s)

MS (m/z): 354 (M^++2), 352 (M^+)

[0873]

[0874] 실시예 55

[0875] 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0876]

[0877] 제조예 51 에서 합성한 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

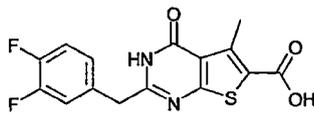
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.78 (3H, s), 4.24 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.11 (2H, s), 12.78 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z): 436 (M^+)

[0878]

[0879] 실시예 56

[0880] 2-(3,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0881]

[0882] 제조예 52 에서 합성한 2-(3,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

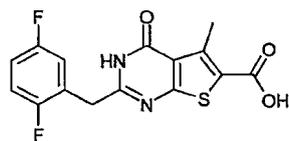
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.1-7.5 (3H, m), 12.75 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

[0883]

[0884] 실시예 57

[0885] 2-(2,5-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0886]

[0887] 제조예 53 에서 합성한 2-(2,5-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.

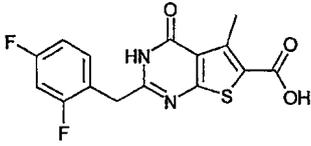
1-7.4 (3H, m), 12.79 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

[0888]

[0889] 실시예 58

[0890] 2-(2,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0891]

[0892] 제조예 65 에서 합성한 2-(2,4-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.

0-7.1 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.

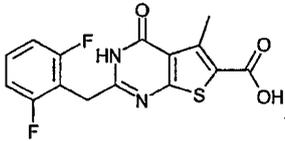
73 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

[0893]

[0894] 실시예 59

[0895] 2-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0896]

[0897] 제조예 67 에서 합성한 2-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.

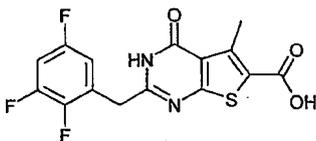
1-7.2 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 12.78 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

[0898]

[0899] 실시예 60

[0900] 5-메틸-4-옥소-2-(2,3,5-트리플루오로벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0901]

[0902] 제조예 70 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(2,3,5-트리플루오로벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.

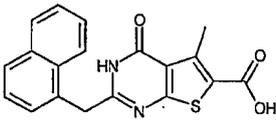
1-7.3 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 12.73 (1H, s)

MS (m/z): 354 (M^+)

[0903]

[0904] 실시예 61

[0905] 5-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0906]

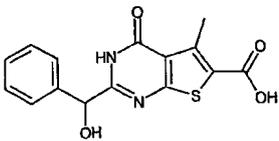
[0907] 제조예 37 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.78 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 12.74 (1H, br s)

[0908] MS (m/z): 350 (M^+), 167 (base)

[0909] 실시예 62

[0910] 2-(α -히드록시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0911]

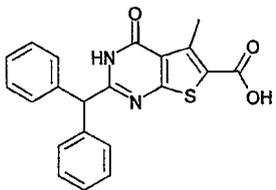
[0912] 제조예 37 과 동일하게 하여 합성한 2-(α -히드록시벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.78 (3H, s), 5.59 (1H, s), 6.51 (1H, br s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 12.33 (1H, br s)

[0913] MS (m/z): 316 (M^+), 298 (base)

[0914] 실시예 63

[0915] 2-벤즈히드릴-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0916]

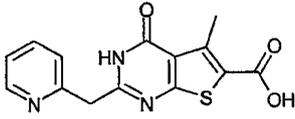
[0917] 제조예 37 에서 합성한 2-벤즈히드릴-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 5.52 (1H, s), 7.2-7.4 (10H, m), 12.82 (1H, br s), 13.5 (1H, br s)

[0918] MS (m/z): 376 (M^+ , base)

[0919] 실시예 64

[0920] 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0921]

[0922] 제조예 36 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

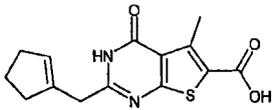
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 8 1 (3H, s), 4. 1 7 (2H, s), 7. 2 - 7. 5 (2H, m), 7. 7 7 (1H, d t, J=1. 9, 7. 7 Hz), 8. 4 9 (1H, b r s), 12. 7 0 (1H, b r s), 13. 3 3 (1H, b r s)

MS (m/z) : 301 (M⁺, base)

[0923]

[0924] 실시예 65

[0925] 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0926]

[0927] 제조예 18 에서 합성한 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

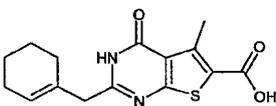
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 7 - 1. 9 (2H, m), 2. 2 - 2. 4 (4H, m), 2. 8 0 (3H, s), 3. 4 1 (2H, s), 5. 4 8 (1H, s), 12. 5 1 (1H, b r s), 13. 3 1 (1H, b r s)

MS (m/z) : 290 (M⁺)

[0928]

[0929] 실시예 66

[0930] 2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0931]

[0932] 제조예 18 과 동일하게 하여 합성한 2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

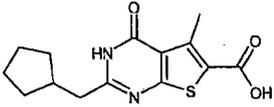
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 4 - 1. 5 (2H, m), 1. 5 - 1. 6 (2H, m), 1. 9 - 2. 0 (4H, m), 2. 7 7 (3H, s), 3. 2 3 (2H, s), 5. 5 2 (1H, s), 12. 4 2 (1H, s)

MS (m/z) : 304 (M⁺), 262 (base)

[0933]

[0934] 실시예 67

[0935] 2-시클로펜틸메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0936]

[0937] 제조예 19 에서 합성한 2-시클로펜틸메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

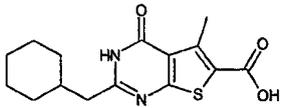
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 1 - 1. 8 (8H, m), 2. 2 - 2. 4 (1 H, m), 2. 6 1 (2H, d, $J=7. 7\text{ Hz}$), 2. 8 0 (3H, s), 1 2. 4 4 (1 H, b r s), 1 3. 2 9 (1H, b r s)

[0938]

MS (m/z) : 2 9 2 (M^+)

[0939] 실시예 68

[0940] 2-시클로헥실메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0941]

[0942] 제조예 20 에서 합성한 2-시클로헥실메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

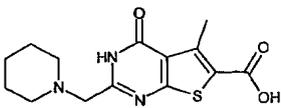
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0. 9 - 1. 3 (5H, m), 1. 5 - 1. 9 (6 H, m), 2. 7 9 (3H, s), 1 2. 4 2 (1H, b r s)

[0943]

MS (m/z) : 3 0 6 (M^+)

[0944] 실시예 69

[0945] 5-메틸-4-옥소-2-피페리디노메틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0946]

[0947] 5-메틸-4-옥소-2-피페리디노메틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 671mg 을 0.5 규정 수산화나트륨 8ml 에 현탁하여, 80°C 에서 2 시간 교반한 후, 방랭시켰다. 2 규정 염산으로 중화시키고, 석출물을 여과 채취, 건조시켜, 표제 화합물 565mg (92%) 을 얻었다.

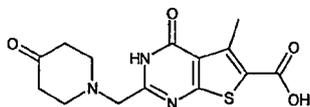
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 - 1. 4 (2H, m), 1. 5 - 1. 6 (4 H, m), 2. 8 0 (3H, s), 3. 4 4 (2H, s)

[0948]

MS (m/z) : 3 0 7 (M^+), 8 4 (b a s e)

[0949] 실시예 70

[0950] 5-메틸-4-옥소-2-(4-옥소피페리디노메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0951]

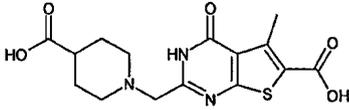
[0952] 2-클로로메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 및 피페리딘-4-온을 이용하여, 후기 제조예 21 과 동일하게 하여 치환 반응을 실시하였다. 계속해서, 반응 생성물을 단리하지 않고, 실시예 33 과 동일하게 하여 가수 분해 반응을 실시하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.78 (3H, s), 2.9-3.8 (10H, m)

[0953]

[0954] 실시예 71

[0955] 2-(4-카르복시피페리디노메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0956]

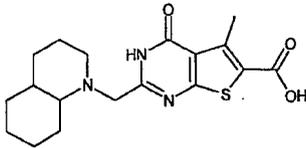
[0957] 피페리딘-4-온 대신에 피페리딘-4-카르복실산에틸을 이용하여, 실시예 70 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.6-1.8 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.1-3.2 (5H, m), 3.4-3.5 (2H, m)

[0958]

[0959] 실시예 72

[0960] 5-메틸-2-(1-데카히드로퀴놀린메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0961]

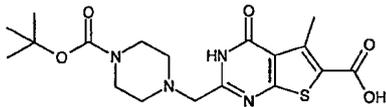
[0962] 피페리딘-4-온 대신에 데카히드로퀴놀린을 이용하여, 실시예 70 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.7-2.0 (13H, m), 2.80 (3H, s)

[0963]

[0964] 실시예 73

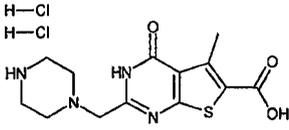
[0965] a : 2-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산의 합성



[0966]

[0967] 제조예 21 에서 합성한 2-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸 436mg 을 0.5 규정 수산화나트륨 4ml 에 현탁하여, 100℃ 에서 2 시간 교반하였다. 방랭시킨 후, 1 규정 염산으로 중화시키고, 석출물을 여과 채취, 건조시켜, 표제 화합물 377mg (92%) 을 얻었다.

[0968] b : 5-메틸-4-옥소-2-(피페라진-1-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 2 염산염의 합성



[0969]

[0970] 상기에서 얻어진 화합물 100mg 을 4 규정 염산/디옥산 용액에 용해하고, 2.5 시간 교반하였다. 그 후, 감압 하에서 용매를 증류 제거하여, 표제 화합물 96mg (정량적) 을 얻었다.

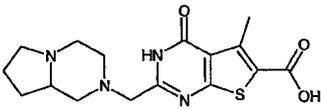
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.78 (4H, br s), 2.80 (3H, s), 3.12 (4H, br s), 3.5-3.7 (2H, m)

MS (m/z) : 308 (M^+), 85 (base)

[0971]

[0972] 실시예 74

[0973] 2-(옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-2-일메틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0974]

[0975] 피페리딘-4-온 대신에 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진을 이용하여, 실시예 70 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.7-1.8 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.9-3.1 (7H, m), 3.4-3.6 (2H, m)

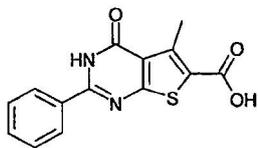
MS (m/z) : 348 (M^+), 96 (base)

[0976]

[0977] 이하, 실시예 1 과 동일하게 하여, 실시예 75 ~ 88 의 화합물을 합성하였다.

[0978] 실시예 75

[0979] 5-메틸-4-옥소-2-페닐-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0980]

[0981] 제조예 60 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-페닐-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

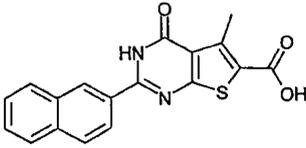
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.89 (3H, s), 7.5-7.6 (3H, m), 8.1-8.2 (2H, m), 12.69 (1H, br s)

MS (m/z) : 286 (M^+)

[0982]

[0983] 실시예 76

[0984] 5-메틸-2-(2-나프틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0985]

[0986] 제조예 34 에서 합성한 5-메틸-2-(2-나프틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

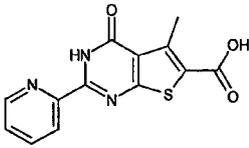
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 8 6 (3H, s), 7. 5-7. 7 (2H, m), 7. 9-8. 1 (3H, m), 8. 2 3 (1H, d d, $J=1. 5, 8. 9\text{ Hz}$), 8. 8 2 (1H, s), 1 2. 8 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 3 6 (M^+), 1 3 9 (b a s e)

[0987]

[0988] 실시예 77

[0989] 5-메틸-4-옥소-2-(2-피리딜)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0990]

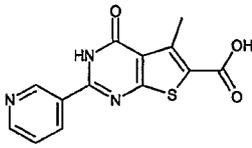
[0991] 제조예 60 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(2-피리딜)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

MS (m/z) : 2 8 7 (M^+ , b a s e)

[0992]

[0993] 실시예 78

[0994] 5-메틸-4-옥소-2-(3-피리딜)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0995]

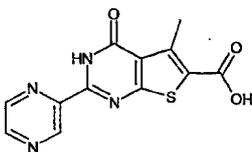
[0996] 제조예 60 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(3-피리딜)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

MS (m/z) : 2 8 7 (M^+), 2 4 3 (b a s e)

[0997]

[0998] 실시예 79

[0999] 5-메틸-4-옥소-2-(피라진-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1000]

[1001] 제조예 60 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(피라진-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.84 (3H, s), 8.8-8.9 (1H, m), 8.88 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.48 (1H, s), 12.33 (1H, br s)

MS (m/z) : 288 (M^+ , base)

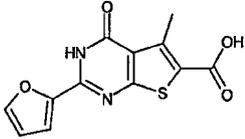
[1002]

실시예 80

[1003]

2-(2-푸릴)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1004]



[1005]

제조예 60 과 동일하게 하여 합성한 2-(2-푸릴)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1006]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.81 (3H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=0.6, 3.8\text{Hz}$), 8.0-8.1 (1H, m)

MS (m/z) : 276 (M^+ , base)

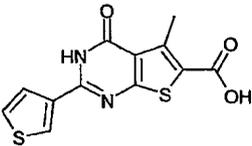
[1007]

실시예 81

[1008]

5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-3-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1009]



[1010]

제조예 55 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(티오펜-3-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1011]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.84 (3H, s), 7.7-7.8 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.66 (1H, s), 12.35 (1H, br s), 12.66 (1H, br s)

MS (m/z) : 292 (M^+)

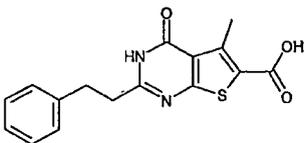
[1012]

실시예 82

[1013]

5-메틸-4-옥소-2-페네틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1014]



[1015]

상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-페네틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1016]

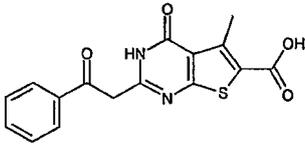
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 2.8-3.1 (4H, m), 7.1-7.4 (5H, m), 12.51 (1H, s)

MS (m/z) : 314 (M^+ , base)

[1017]

[1018] 실시예 83

[1019] 5-메틸-4-옥소-2-(β -옥소페네틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1020]

[1021] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-(β -옥소페네틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

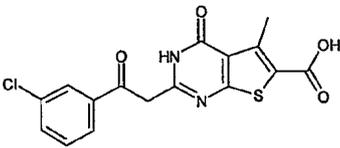
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.5-8.1 (5H, m), 12.57 (1H, s)

MS (m/z) : 328 (M^+), 105 (base)

[1022]

[1023] 실시예 84

[1024] 2-[2-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸]-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1025]

[1026] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 2-[2-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸]-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

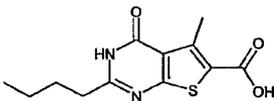
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.5-8.1 (4H, m), 12.58 (1H, s)

[1027]

[1028] MS(m/z): 364(M^+2), 362(M^+), 139(base)

[1029] 실시예 85

[1030] 2-부틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1031]

[1032] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 2-부틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

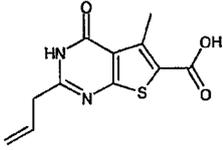
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.2-1.4 (3H, m), 1.9-2.0 (4H, m), 2.79 (3H, s), 12.46 (1H, s)

MS (m/z) : 266 (M^+), 224 (base)

[1033]

[1034] 실시예 86

[1035] 2-알릴-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1036]

[1037] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 2-알릴-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

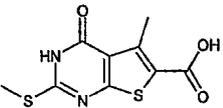
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.5-2.6 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.1-3.5 (3H, m), 12.46 (1H, s)

MS (m/z) : 250 (M^+ , base)

[1038]

[1039] 실시예 87

[1040] 5-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1041]

[1042] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 5-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

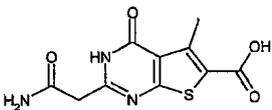
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53 (3H, s), 2.76 (3H, s)

MS (m/z) : 256 (M^+)

[1043]

[1044] 실시예 88

[1045] 2-카르바모일메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1046]

[1047] 상기 제조예와 동일하게 하여 합성한 2-카르바모일메틸-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, s), 3.52 (2H, s), 7.

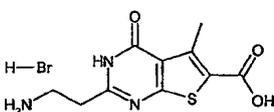
16 (1H, s), 7.58 (1H, s), 12.47 (1H, s)

MS (m/z) : 267 (M^+), 224 (base)

[1048]

[1049] 실시예 89

[1050] 2-(2-아미노에틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 브롬화수소산염



[1051]

[1052] 5-아미노-3-메틸티오펜-2,4-디카르복실산디에틸과 N-(2-시아노에틸)카르바미드산벤질을 이용하여, 제조예 1 과 동일하게 폐환 반응을 실시하였다. 계속해서, 실시예 1 과 동일하게 하여 가수 분해 반응을 실시하여, 2-

(2-벤질옥시카르보닐아미노에틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 얻었다.

[1053] 얻어진 2-(2-벤질옥시카르보닐아미노에틸)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 387 mg 및 브롬화수소아세트산 4.5ml 의 혼합물을 실온에서 3 시간 교반한 후, 감압 하에서 용매를 증류 제거하여, 표제 화합물 410mg (정량적) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 7.80 (2H, br s), 12.58 (1H, br s)

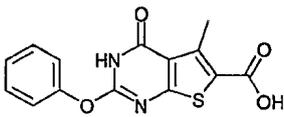
MS (m/z) : 253 (M⁺)

[1054]

[1055] 이하, 실시예 1 과 동일하게 하여, 실시예 90 ~ 94 의 화합물을 합성하였다.

[1056] 실시예 90

[1057] 5-메틸-4-옥소-2-페녹시-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1058]

[1059] 제조예 61 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-페녹시-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

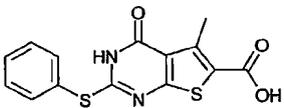
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.79 (3H, s), 7.2-7.5 (5H, m)

MS (m/z) : 302 (M⁺)

[1060]

[1061] 실시예 91

[1062] 5-메틸-4-옥소-2-페닐티오-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1063]

[1064] 제조예 61 과 동일하게 하여 합성한 5-메틸-4-옥소-2-페닐티오-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

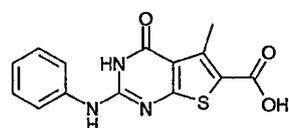
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.77 (3H, s), 7.4-7.7 (5H, m), 13.02 (1H, br s), 13.29 (1H, br s)

MS (m/z) : 318 (M⁺)

[1065]

[1066] 실시예 92

[1067] 5-메틸-4-옥소-2-페닐아미노-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1068]

[1069] 제조예 68 에서 합성한 5-메틸-4-옥소-2-페닐아미노-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터

터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.68 (1.2H, s), 2.70 (0.3H, s), 2.76 (1.5H, s), 7.3-7.6 (5H, m), 9.63 (0.5H, s), 11.16 (0.1H, s), 11.22 (0.4H, br s), 12.89 (1H, br s)

MS (m/z) : 301 (M^+)

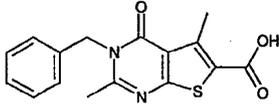
[1070]

실시예 93

[1071]

3-벤질-2,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1072]



[1073]

제조예 22 에서 합성한 3-벤질-2,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1074]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.80 (3H, s), 5.

32 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m)

MS (m/z) : 314 (M^+), 91 (base)

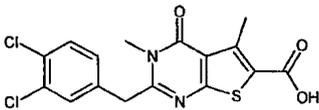
[1075]

실시예 94

[1076]

2-(3,4-디클로로벤질)-3,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1077]



[1078]

제조예 23 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-3,5-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1079]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.44 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.

88 (2H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (2H, m)

MS (m/z) : 384 ($\text{M}^+ + 2$), 382 (M^+)

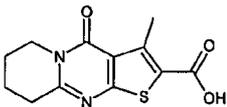
[1080]

실시예 95

[1081]

3-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리도[1,2-a]티에노[2,3-d]피리미딘-2-카르복실산

[1082]



[1083]

3-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리도[1,2-a]티에노[2,3-d]피리미딘-2-카르복실산에틸 75mg 을 에탄올 0.5ml, 물 1ml 및 1 규정 수산화나트륨 수용액 1ml 의 혼합액에 현탁하여, 약 100°C 에서 2 시간 교반하였다.

[1084]

교반한 후, 반응 혼합물에 3 규정 염산 0.35ml 를 첨가하여 pH =5 로 조절하였다. 이것을 감압 하에서 증류 제거하고, 잔사에 클로로포름 및 메탄올을 적당량 첨가하여, 무기 염류를 석출시켰다. 석출된 무기 염류를 여과 제거한 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사에 hexan 을 첨가하고 고화시켜, 표제 화합물 50mg (74%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 8 - 1. 9 (2H, m), 2. 0 - 2. 1 (2H, m), 2. 7 4 (3H, s), 2. 7 7 (2H, t, $J=6. 6\text{ Hz}$), 4. 1 - 4. 4 (2H, m)

MS (m/z) : 264 (M^+)

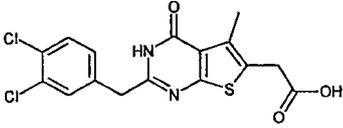
[1085]

실시예 96

[1086]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-아세트산

[1087]



[1088]

제조예 25 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-아세트산부틸 92mg 을 물 1ml 에 현탁하고, 1 규정 수산화나트륨 수용액 0.63ml 을 첨가하여, 약 70°C 에서 1 시간 교반하였다. 그 후, 1 규정 염산 0.63ml 로 중화시키고, 석출물을 여과 채취, 건조시켜, 표제 화합물 87mg (정량적) 을 얻었다.

[1089]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 3 8 (3H, s), 3. 7 7 (2H, s), 3. 9 5 (2H, s), 7. 3 - 7. 4 (1H, m), 7. 5 8 (1H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 7. 6 3 (1H, d, $J=1. 9\text{ Hz}$), 12. 4 6 (1H, s)

MS (m/z) : 384 (M^{++2}), 382 (M^+)

[1090]

이하, 실시예 1 과 동일하게 하여, 실시예 97 ~ 116 의 화합물을 합성하였다.

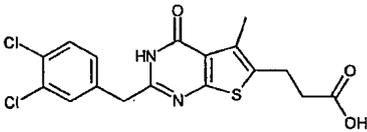
[1091]

실시예 97

[1092]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-프로피온산

[1093]



[1094]

제조예 27 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-프로피온산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1095]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 3 9 (3H, s), 2. 9 7 (2H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 3. 9 5 (2H, s), 7. 2 - 7. 7 (3H, m), 12. 2 4 (1H, br s), 12. 4 4 (1H, br s)

MS (m/z) : 398 (M^{++2}), 396 (M^+)

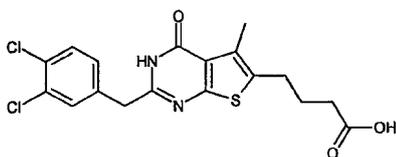
[1096]

실시예 98

[1097]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-부티르산

[1098]



[1099]

제조예 29 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-부티르산에

[1100]

틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 7-1. 9 (2H, m), 2. 27 (2H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 2. 37 (3H, s), 2. 76 (2H, t, $J=7. 7\text{ Hz}$), 3. 95 (2H, s), 7. 2-7. 7 (3H, m), 12. 08 (1H, br s), 12. 43 (1H, br s)

MS (m/z) : 412 (M^{++2}), 410 (M^+)

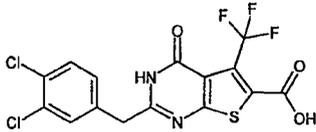
[1101]

실시예 99

[1102]

2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-5-트리플루오로메틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1103]



[1104]

제조예 31 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-5-트리플루오로메틸-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1105]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4. 03 (2H, s), 7. 3-7. 7 (3H, m), 12. 99 (1H, br s)

MS (m/z) : 424 (M^{++2}), 422 (M^+)

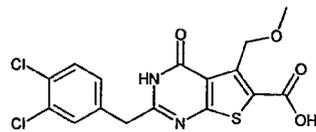
[1106]

실시예 100

[1107]

2-(3,4-디클로로벤질)-5-메톡시메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1108]



[1109]

제조예 33 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메톡시메틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1110]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3. 71 (2H, s), 3. 90 (3H, s), 3. 94 (2H, s), 7. 2-7. 7 (3H, m), 12. 18 (1H, br s), 12. 48 (1H, br s)

MS (m/z) : 400 (M^{++2}), 398 (M^+)

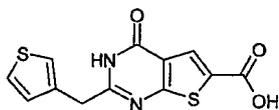
[1111]

실시예 101

[1112]

4-옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1113]



[1114]

제조예 77 에서 합성한 4-옥소-2-(티오펜-3-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

[1115]

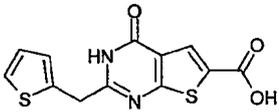
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.00 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J=1.5, 5.0\text{ Hz}$), 7.3-7.4 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=3.0, 5.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 12.83 (1H, s), 13.52 (1H, br s)

MS (m/z): 292 (M^+)

[1116]

[1117] 실시예 102

[1118] 4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1119]

[1120] 제조예 77 과 동일하게 하여 합성한 4-옥소-2-(티오펜-2-일메틸)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

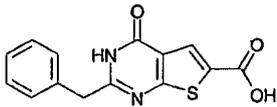
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.20 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=3.5, 5.3\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=1.2, 5.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 12.89 (1H, s), 13.57 (1H, br s)

MS (m/z): 292 (M^+)

[1121]

[1122] 실시예 103

[1123] 2-벤질-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1124]

[1125] 제조예 45 에서 합성한 2-벤질-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

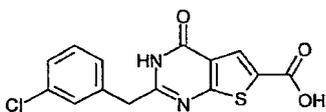
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.99 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.84 (1H, s), 12.87 (1H, br s), 13.56 (1H, br s)

MS (m/z): 286 (M^+), 169 (base)

[1126]

[1127] 실시예 104

[1128] 2-(3-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1129]

[1130] 제조예 76 에서 합성한 2-(3-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

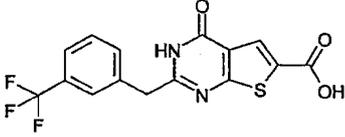
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4. 0 1 (2H, s), 7. 3-7. 4 (3H, m), 7. 4-7. 5 (1H, m), 7. 8 4 (1H, s), 1 2. 8 7 (1H, s), 1 3. 5 0 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 2 0 (M^+)

[1131]

[1132] 실시예 105

[1133] 4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1134]

[1135] 제조예 79 에서 합성한 4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

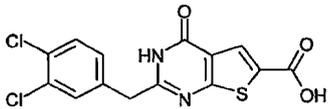
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4. 1 1 (2H, s), 7. 5-7. 7 (3H, m), 7. 7 7 (1H, s), 7. 8 4 (1H, s), 1 2. 8 9 (1H, s), 1 3. 5 8 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 5 4 (M^+)

[1136]

[1137] 실시예 106

[1138] 2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1139]

[1140] 제조예 46 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

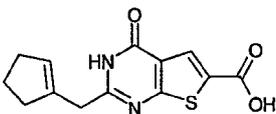
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4. 0 2 (2H, s), 7. 3 6 (1H, d d, $J=1. 9, 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 6 0 (1H, d, $J=8. 3 \text{ Hz}$), 7. 6 6 (1H, d, $J=1. 9 \text{ Hz}$), 7. 8 5 (1H, s), 1 2. 8 5 (1H, b r s), 1 3. 5 7 (1H, b r s)

MS (m/z) : 3 5 6 (M^{++2}), 3 5 4 (M^+), 1 6 9 (b a s e)

[1141]

[1142] 실시예 107

[1143] 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1144]

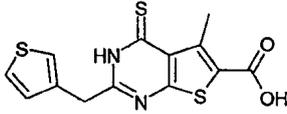
[1145] 제조예 78 에서 합성한 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.3-1.4 (2H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.44 (2H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 7.85 (1H, s), 12.66 (1H, s), 13.55 (1H, br s)
 MS (m/z) : 276 (M^+)

[1146]

[1147] 실시예 108

[1148] 5-메틸-2-(티오펜-3-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1149]

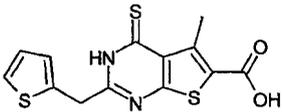
[1150] 제조예 87 에서 합성한 5-메틸-2-(티오펜-3-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J=1.2, 5.0\text{Hz}$), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 13.57 (1H, br s), 13.94 (1H, br s)
 MS (m/z) : 322 (M^+ , base)

[1151]

[1152] 실시예 109

[1153] 5-메틸-2-(티오펜-2-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1154]

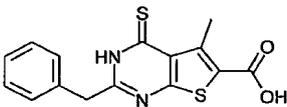
[1155] 제조예 85 에서 합성한 5-메틸-2-(티오펜-2-일메틸)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=3.5, 5.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=1.3, 3.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=1.3, 5.0\text{Hz}$), 13.59 (1H, br s), 14.00 (1H, br s)
 MS (m/z) : 322 (M^+), 97 (base)

[1156]

[1157] 실시예 110

[1158] 2-벤질-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1159]

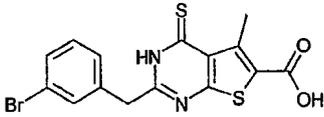
[1160] 제조예 91 에서 합성한 2-벤질-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 13.56 (1H, br s), 13.98 (1H, br s)
 MS (m/z) : 316 (M^+ , base)

[1161]

[1162] 실시예 111

[1163] 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1164]

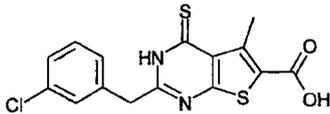
[1165] 제조예 83 에서 합성한 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.7 (1H, m), 13.58 (1H, br s), 13.97 (1H, br s)
 MS (m/z) : 396 ($\text{M}^+ + 2$, base), 394 (M^+)

[1166]

[1167] 실시예 112

[1168] 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1169]

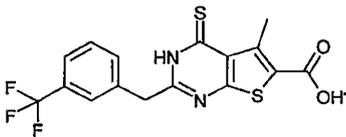
[1170] 제조예 93 에서 합성한 2-(3-클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.2-7.5 (4H, m), 13.57 (1H, br s), 13.97 (1H, br s)
 MS (m/z) : 352 ($\text{M}^+ + 2$), 350 (M^+ , base)

[1171]

[1172] 실시예 113

[1173] 5-메틸-4-티옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1174]

[1175] 제조예 97 에서 합성한 5-메틸-4-티옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 탈로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

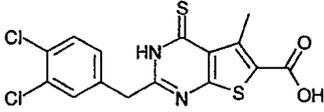
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.5-7.7 (3H, m), 7.78 (1H, s), 13.58 (1H, br s), 14.00 (1H, br s)

MS (m/z) : 384 (M^+ , base)

[1176]

[1177] 실시예 114

[1178] 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1179]

[1180] 제조예 81 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

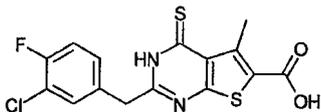
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 13.57 (1H, br s), 14.96 (1H, br s)

MS (m/z) : 386 (M^++2), 384 (M^+ , base)

[1181]

[1182] 실시예 115

[1183] 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1184]

[1185] 제조예 95 에서 합성한 2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

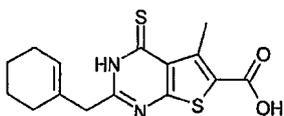
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.05 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.5-7.7 (1H, m), 13.59 (1H, br s), 13.97 (1H, br s)

MS (m/z) : 370 (M^++2), 368 (M^+ , base)

[1186]

[1187] 실시예 116

[1188] 2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1189]

[1190] 제조예 89 에서 합성한 2-(시클로헥사-1-에닐메틸)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

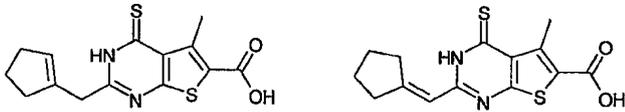
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.39 (2H, s), 5.53 (1H, s), 13.56 (1H, br s), 13.72 (1H, br s)

MS (m/z) : 320 (M^+ , base)

[1191]

[1192] 실시예 117

[1193] 2-(시클로펜타-1-에닐메틸)-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 및 2-시클로펜틸리텐메틸-5-메틸-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1194]

[1195] 제조예 80 과 동일한 조작을 실시한 후, 얻어진 결정을 이용하여, 제조예 81 과 동일한 조작을 실시하였다. 또한, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 혼합물로서 얻었다.

시클로펜타-1-에닐메틸체 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.7-1.9 (2H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.54 (2H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 13.47 (1H, br s), 13.77 (1H, br s)

시클로펜틸리텐메틸체 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.4-2.7 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.06 (3H, s), 6.4-6.5 (1H, m), 13.47 (1H, br s), 13.77 (1H, br s)

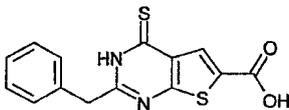
MS (m/z) : 314 (M^+)

[1196]

[1197] 이하, 실시예 1 과 동일하게 하여, 실시예 118 ~ 119 의 화합물을 합성하였다.

[1198] 실시예 118

[1199] 2-벤질-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1200]

[1201] 제조예 101 에서 합성한 2-벤질-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

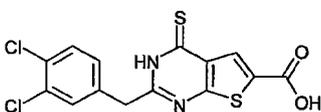
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.13 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 8.00 (1H, s), 13.77 (1H, br s), 14.26 (1H, br s)

MS (m/z) : 302 (M^+ , base)

[1202]

[1203] 실시예 119

[1204] 2-(3,4-디클로로벤질)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[1205]

[1206] 제조예 99 에서 합성한 2-(3,4-디클로로벤질)-4-티옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에틸로부터, 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4. 1 6 (2H, s), 7. 3 5 (1H, dd, $J=1. 9, 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 6 1 (1H, d, $J=8. 3 \text{ Hz}$), 7. 6 7 (1H, d, $J=1. 9 \text{ Hz}$), 8. 0 1 (1H, s), 13. 7 7 (1H, br s), 14. 2 2 (1H, br s)

MS (m/z) : 372 (M^++2), 370 (M^+ , base)

[1207]

[1208] 제제예 : 정제

[1209]	mg/정
[1210] 활성 성분	5.0
[1211] 전분	10.0
[1212] 유당	73.0
[1213] 카르복시메틸셀룰로오스칼슘	10.0
[1214] 톨크	1.0
[1215] 스테아르산마그네슘	1.0
[1216]	100.0

[1217] 활성 성분을 $70\mu\text{m}$ 이하의 입도로 분쇄하고, 거기에 전분, 유당 및 카르복시메틸셀룰로오스칼슘을 첨가하여 잘 혼합한다. 10% 의 전분 풀을 상기 혼합 분체에 첨가하고 교반 혼합하여, 과립을 제조한다. 건조 후 입경을 $1000\mu\text{m}$ 전후로 정립하고, 이것에 톨크 및 스테아르산마그네슘을 혼합하여 타정한다.